

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Juni 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/052852 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 207/34,  
A61K 31/40, 31/402, 31/4025, C07D 401/06, 401/12,  
403/06, 403/12, 405/12, 413/06, 405/06(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013278

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:  
26. November 2003 (26.11.2003)(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIMMERMANN,  
Holger [DE/DE]; Katenberger Schulweg 53, 42113  
Wuppertal (DE). BRÜCKNER, David [DE/DE]; Fis-  
cherstr. 15, 45128 Essen (DE). HEIMBACH, Dirk  
[DE/DE]; An der Kaiserburg 13, 40629 Düsseldorf  
(DE). HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg  
7, 42115 Wuppertal (DE). HEWLETT, Guy [GB/DE];  
Krutscheider Weg 96, 42327 Wuppertal (DE). ROSEN-  
TRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349  
Wuppertal (DE). SCHOHE-LOOP, Rudolf [DE/DE];  
Arndtstr. 10 a, 42327 Wuppertal (DE). BAUMEISTER,

(25) Einreichungssprache: Deutsch

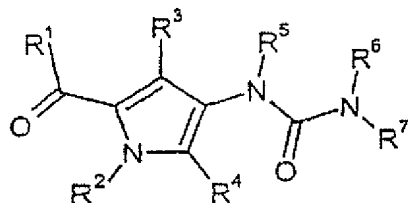
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 57 358.1 9. Dezember 2002 (09.12.2002) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 3-PYRROLYL UREA DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTIVIRAL AGENTS

(54) Bezeichnung: 3-PYRROLYL-HARNSTOFF-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIVIRALE MITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted pyrroles of formula (I), in which: R<sup>1</sup> represents -OR<sup>8</sup> or -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>2</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or aryl, whereby R<sup>2</sup> as an alkyl can be substituted with 0, 1, 2 or 3 substituents R<sup>2-1</sup> independently of one another, selected from the group comprising halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyloxy, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino, aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, a 5- to 10-membered heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl, phenoxy

and a 5- to 10-membered heteroaryl and whereby R<sup>2</sup> as an aryl can be substituted with 0, 1, 2 or 3 substituents R<sup>2-2</sup> independently of one another, selected from the group comprising halogen, hydroxy, nitro, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxycarbonyl, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylamino, aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, a 5- to 10-membered heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl and a 5- to 10-membered heteroaryl; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> independently of one another represent hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> independently of one another represent hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; and R<sup>7</sup> represents a 3- to 12-membered carbocyclyl, whereby the carbocyclyl can be substituted with 0, 1, 2, 3, 4 or 5 substituents independently of one another, selected from the group comprising halogen, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy. The invention also relates to a method for producing said pyrroles, to their use for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in addition to their use for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, notably to their use as antiviral agents, in particular against cytomegaloviruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrole der Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> für -OR<sup>8</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht, R<sup>2</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Aryl steht, wobei R<sup>2</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>2-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyloxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Phenoxy und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, wobei R<sup>2</sup> gleich Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>2-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, R<sup>7</sup> für 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht, wobei das Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

WO 2004/052852 A1



Judith [DE/DE]; Kreuzstr. 46, 42277 Wuppertal (DE).  
SCHMIDT, Thorsten [DE/DE]; Gartenstr. 187, 60596  
Frankfurt (DE). REEFSCHLÄGER, Jürgen [DE/DE];  
Nedderlandsweg 45, 26125 Oldenburg (DE). LANG, Di-  
eter [DE/DE]; Wimmersbergerstr. 60, 42553 Velbert (DE).  
LIN, Tse-I [CN/DE]; Elisabethstr. 5, 42287 Wuppertal  
(DE). RADTKE, Martin [DE/DE]; Am Mergelsberg 36,  
40699 Erkrath (DE).

(74) **Gemeinsamer Vertreter:** BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

## 3-PYRROLYL-HARNSTOFF-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIVIRALE MITTEL

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrole und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Ver-  
5 wendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

DE-A 197 17 898 beschreibt substituierte Pyrrole als Zusatzmittel für Fotografisches Aufzeichnungsmaterial.

WO 99/23091 beschreibt aromatische heterocyclische Verbindungen als antiinflammatorische Mittel, die unter anderem auch zur Behandlung von viralen Infektionen geeignet sein können.

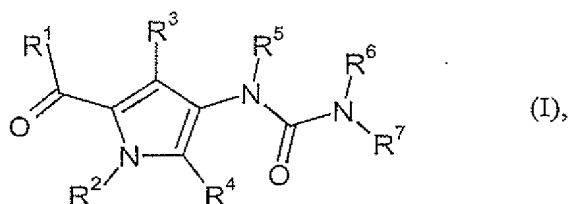
10 Distamycin Derivate (vier über Amid- oder Harnstoff-Gruppen verknüpfte Pyrrole) werden unter anderem in Possati, L. et al., *Clinical & Experimental Metastasis* **1999**, 17(7), 575-582, Manetti, F. et al., *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **2000**, 14(4), 355-368 und Turpin, J. A. et al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2000**, 10(12), 1899-1909 als anti-HIV wirksame Verbindungen beschrieben.

15 Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige, antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen  
20 und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Pyrrole antiviral hochwirksam sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



25 in welcher

R<sup>1</sup> für -OR<sup>8</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Aryl steht,

5 wobei R<sup>2</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>2-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyloxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Phenoxy und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

10 worin R<sup>2-1</sup> gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

15 wobei R<sup>2</sup> gleich Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>2-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

20 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

R<sup>7</sup> für 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht,

25 wobei das Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

wobei R<sup>8</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>8-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

5 worin R<sup>8-1</sup> gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

10 wobei R<sup>9</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R<sup>9-1</sup> ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

15 worin R<sup>9-1</sup> gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und

20 R<sup>10</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei R<sup>10</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>10-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

30 worin R<sup>10-1</sup> gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-

carbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl,

5 wobei R<sup>10</sup> gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>10-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl,

oder

10 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann,

15 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische

Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der

5 Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze

10 üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-

15 Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6 („C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl“), vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und

25 vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino,

30 n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-

propylamino, *N*-*t*-Butyl-*N*-methyldamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methyldamino. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

- 5 Alkylcarbonyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, *n*-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, *tert*.-Butylcarbonyloxy, *n*-Pentylcarbonyloxy und *n*-Hexylcarbonyloxy.

- Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *n*-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, *tert*.-Butoxycarbonyl, *n*-Pentoxycarbonyl und  
10 *n*-Hexoxycarbonyl.

- Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *tert*.-Butylaminocarbonyl, *n*-Pentylaminocarbonyl, *n*-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methyldaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-*tert*.-Butyl-*N*-methyldaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino-carbonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methyldaminocarbonyl. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl steht  
15 beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

- 20 Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, *n*-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, *tert*.-Butylcarbonylamino, *n*-Pentylcarbonylamino und *n*-Hexylcarbonylamino.

- Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.  
25

- 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise  
30 und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl,



Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny und Isochinoliny.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und  
5 Cycloheptyl.

3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, carbocyclischen Rest mit 3 bis 12 Ringatomen. 3- bis 10-gliedriges, insbesondere 4- bis 8-gliedriges Carbocyclyl sind bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Carbocyclyl ist bevorzugt. Die Carbocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Carbocyclyl-Reste sind bevorzugt. Beispielhaft  
10 und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclooctyl, Cyclooctenyl, Cyclononyl, Cyclononenyl, Bicyclo[2.1.1]hexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Bicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[3.2.2]nonyl, Bicyclo[3.3.1]nonyl, Bicyclo[3.3.2]decy, Bicyclo[4.3.1]decy, Adamant-1-yl, Adamant-2-yl, Bicyclo[2.2.1]heptenyl, Bicyclo[2.2.2]octenyl und Bicyclo[3.2.2]nonenyl.

5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Dihydrofuryl, Imidazolidinyl, Thiolanyl, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranly, Dihydropyranly, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl und 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl.  
20

Ein 4- bis 8-gliedriger Heterocyclus mit mindestens einem Ringstickstoffatom steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten, monocyclischen Heterocyclus, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und über ein  
25 Ringstickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger, gesättigter, monocyclischer N-Heterocyclus, der ein zweites Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Oxazolidinyl, Thiazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl, Hexahydro-1,4-diazepinyl, Octahydroazocinyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.  
30

Ein Symbol \* an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im

Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 %ee).

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

5      $R^1$      für  $-OR^8$  oder  $-NR^9R^{10}$  steht,

$R^2$      für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

wobei  $R^2$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{2-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, Phenoxy und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

10                   worin  $R^{2-1}$  gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

$R^3$  und  $R^4$      für Wasserstoff stehen,

$R^5$  und  $R^6$      für Wasserstoff stehen,

$R^7$      für 6- bis 8-gliedriges Carbocyclyl steht,

20     wobei  $R^7$  gleich Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

$R^8$      für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

wobei  $R^8$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{8-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino, Pyridyl, 1,2,4-Triazol-1-yl und Pyrazol-1-yl,

$R^9$      für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

wobei  $R^9$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{9-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy und Amino,

und

$R^{10}$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder Phenyl steht,

5 wobei  $R^{10}$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{10-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

10 worin  $R^{10-1}$  gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocar-bonyl,

oder

15  $R^9$  und  $R^{10}$  bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

20 in welcher

$R^1$  für  $-OR^8$  oder  $-NR^9R^{10}$  steht,

$R^2$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

25 wobei  $R^2$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{2-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Diethylaminocarbonyl, Cyclopropyl, Phenyl, Phenoxy und Pyridyl,

worin  $R^{2-1}$  gleich Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy und Methyloxycarbonyl,

$R^3$  und  $R^4$  für Wasserstoff stehen,

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen,

$R^7$  für Bicyclo[2.2.1]heptyl steht,

wobei Bicyclo[2.2.1]heptyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Methyl-Gruppen,

5  $R^8$  für  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl steht,

wobei  $R^8$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{8-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Dimethylamino, Aminocarbonyl, Methylcarbonylamino, Pyridyl, 1,2,4-Triazol-1-yl und Pyrazol-1-yl,

$R^9$  für Wasserstoff steht,

10 und

$R^{10}$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclopentyl steht,

wobei  $R^{10}$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{10-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy, Dimethylamino, Phenyl, Pyridyl und Imidazol-1-yl,

15 worin  $R^{10-1}$  gleich Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten Methoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20  $R^1$  für  $-OR^8$  oder  $-NR^9R^{10}$  steht,

$R^2$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl steht,

wobei  $R^2$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{2-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

5 worin  $R^{2-1}$  gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocar-

$R^3$  und  $R^4$  für Wasserstoff stehen,

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen,

$R^7$  für 6- bis 8-gliedriges Carbocyclyl steht,

10 wobei  $R^7$  gleich Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

$R^8$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

15 wobei  $R^8$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{8-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,

$R^9$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

wobei  $R^9$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{9-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy und Amino,

und

20  $R^{10}$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

wobei  $R^{10}$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{10-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

25 worin  $R^{10-1}$  gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-

carbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-carbonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

5 in welcher

R<sup>1</sup> für -OR<sup>8</sup> oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Benzyl steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff stehen,

10 R<sup>7</sup> für Bicyclo[2.2.1]heptyl steht,

wobei Bicyclo[2.2.1]heptyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Methyl-Gruppen,

R<sup>8</sup> für Methyl oder Ethyl steht,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff steht,

und

15 R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder Benzyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> für -OR<sup>8</sup> und R<sup>8</sup> für Methyl oder Ethyl stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in  
20 welcher R<sup>1</sup> für -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, R<sup>9</sup> für Wasserstoff und R<sup>10</sup> für Wasserstoff oder Benzyl stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^7$  für Adamantyl steht.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^7$  für Bicyclo[2.2.1]heptyl steht, wobei Bicyclo[2.2.1]heptyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Methyl-Gruppen.

Bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^7$  für Bicyclo[2.2.1]heptyl steht, wobei Bicyclo[2.2.1]heptyl substituiert ist mit 3 Methyl-Gruppen.

Besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^7$  für 1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl steht.

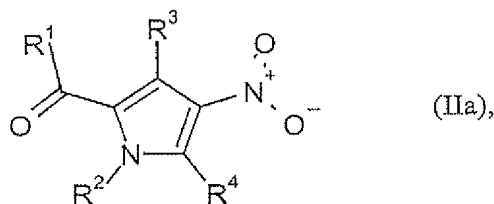
Ganz besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^7$  für (1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl, (1S,2R,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl, (1R,2R,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl oder (1S,2S,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl steht, und deren Mischungen, insbesondere die Gemische der Enantiomeren (1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl und (1S,2R,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl sowie der Enantiomeren (1R,2R,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl und (1S,2S,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl.

Äußerst bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^7$  für (1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl steht.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei

nach Verfahren [A]

Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1$  für  $-\text{OR}^8$  steht,

$R^8$  für das für  $R^8$  in Formel (I) angegebene, gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht, und

$R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel



in welcher

$R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat, und

$X^1$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht

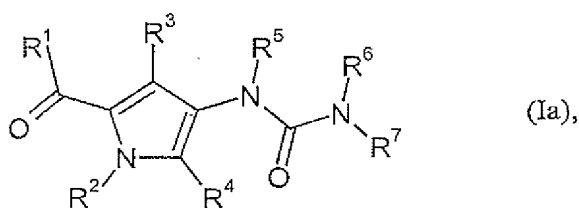
und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit Verbindungen der Formel



in welcher

$R^6$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel



15 in welcher

$R^1$  für  $-OR^8$  steht,

$R^8$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (IIa) hat, und

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,



oder

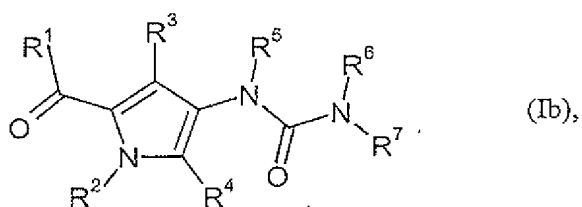
nach Verfahren [B]

Verbindungen der Formel (Ia)

in welcher

- 5  $R^8$  für Methyl oder Ethyl steht,

in Gegenwart von Basen zu Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1$  für  $-OR^8$  steht,

- 10  $R^8$  für Wasserstoff steht, und

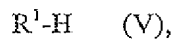
$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

nach Verfahren [C]

- 15 Verbindungen der Formel (Ib) mit Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

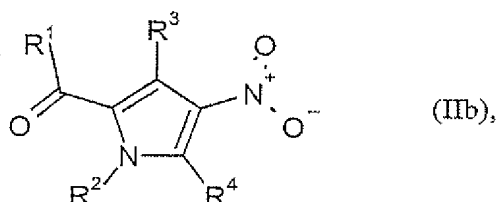
in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt

- 20 werden,

oder

nach Verfahren [D]

Verbindungen der Formel



5 in welcher

$R^1$  für  $-NR^9R^{10}$  steht, und

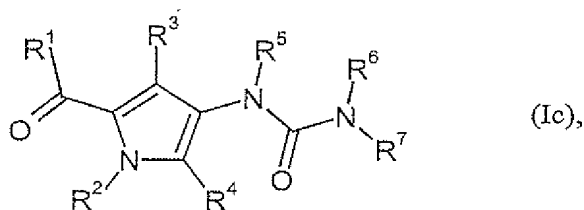
$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit Verbindungen der Formel (III)

10 und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit Verbindungen der Formel (IV)

zu Verbindungen der Formel



in welcher

15  $R^1$  für  $-NR^9R^{10}$  steht, und

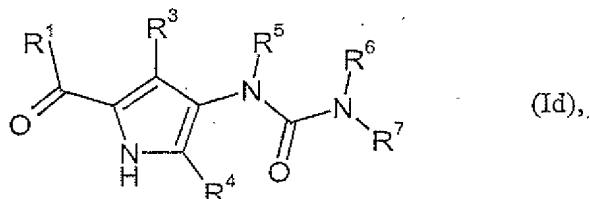
$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

nach Verfahren [E]

Verbindungen der Formel



in welcher

- 5  $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat, und

- 10  $X^2$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden.

Formel (I) umfasst die Verbindungen (Ia), (Ib), (Ic) und (Id).

Formel (II) umfasst die Verbindungen (IIa) und (IIb).

- 15 Die Verbindungen der Formel (III), (IV), (V) und (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Für Verfahren [A] und [D] gilt:

1. Stufe:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

- 20 Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Ameisensäure/Triethylamin/Palladium auf Aktivkohle, Zink, Zink/Salzsäure, Eisen, Eisen/Salzsäure,

Eisen(II)sulfat/Salzsäure, Natriumsulfid, Natriumdisulfid Natriumdithionit, Ammoniumpolysulfid, Natriumborhydrid/Nickelchlorid, Zinndichlorid, Titantrichlorid oder Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung, bevorzugt ist Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, als Lösungsmittel ist bevorzugt Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Raney-Nickel und wässrige Hydrazin-Lösung Tetrahydrofuran.

## 2. Stufe:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Amide wie Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid oder Lithiumdiisopropylamid.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Toluol.

## 3. Stufe:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 40°C bei Normaldruck.

Kohlensäurederivate sind beispielsweise N,N-Carbonyldiimidazol, Phosgen, Diphosgen, Triphosgen, Chlorameisensäurephenylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester, bevorzugt ist N,N-Carbonyldiimidazol.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder

- Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylsulfoxid.

Für Verfahren [B] gilt:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

- Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt Natriumhydroxid.

- Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln mit Wasser, als Lösungsmittel ist bevorzugt ein Gemisch aus Ethanol und Wasser.

Für Verfahren [C] gilt:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -70°C bis 40°C bei Normaldruck.

- Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N','-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethylamino)-

phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yl-oxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, oder DBU, DBN, Pyridin, bevorzugt ist Triethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit Carbonyldiimidazol durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylformamid.

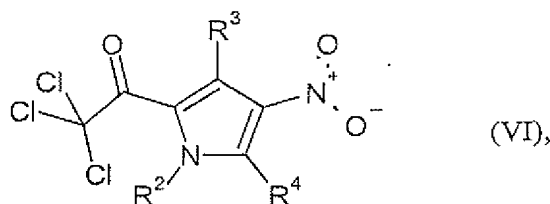
Für Verfahren [E] gilt:

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Amide wie Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Diisopropylethylamin oder Kalium-tert-butylat, bevorzugt ist Kalium-tert-butylat.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylol, Toluol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

$R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben,

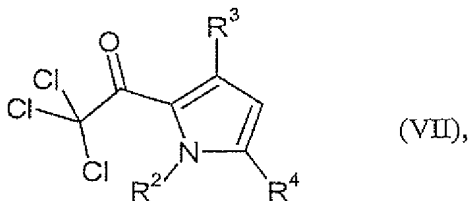
mit Verbindungen der Formel (V) umgesetzt werden.

- 5 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Diisopropylethylamin und Triethylamin.

- 10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie
- 15 Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Ethanol und Tetrahydrofuran.

- Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel
- 20



in welcher

$R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben,

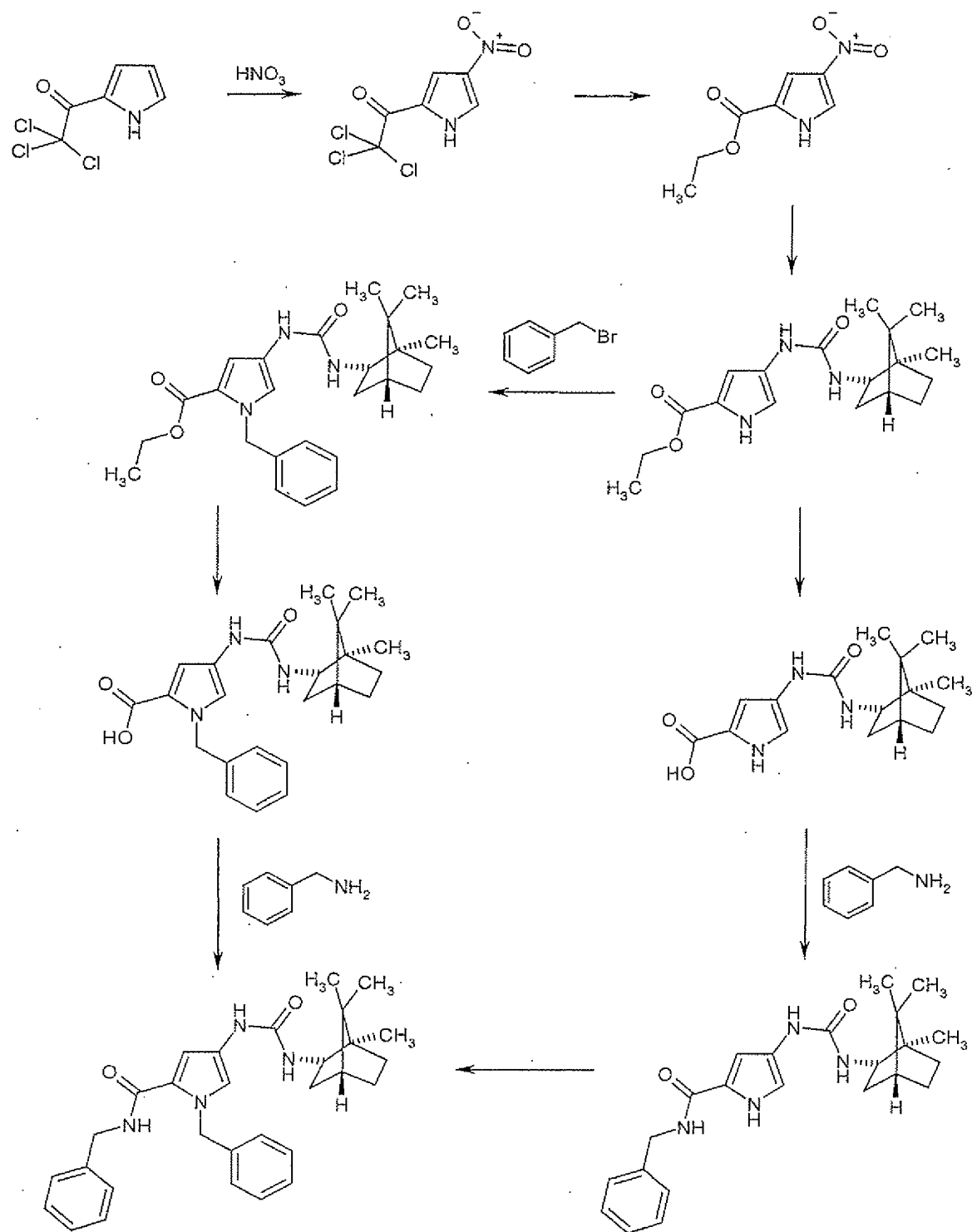
mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure, Nitriersäure oder anderen Mischungsverhältnissen von Schwefelsäure und Salpetersäure, gegebenenfalls in Acetanhydrid als Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von  $-60^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  bei Normaldruck, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

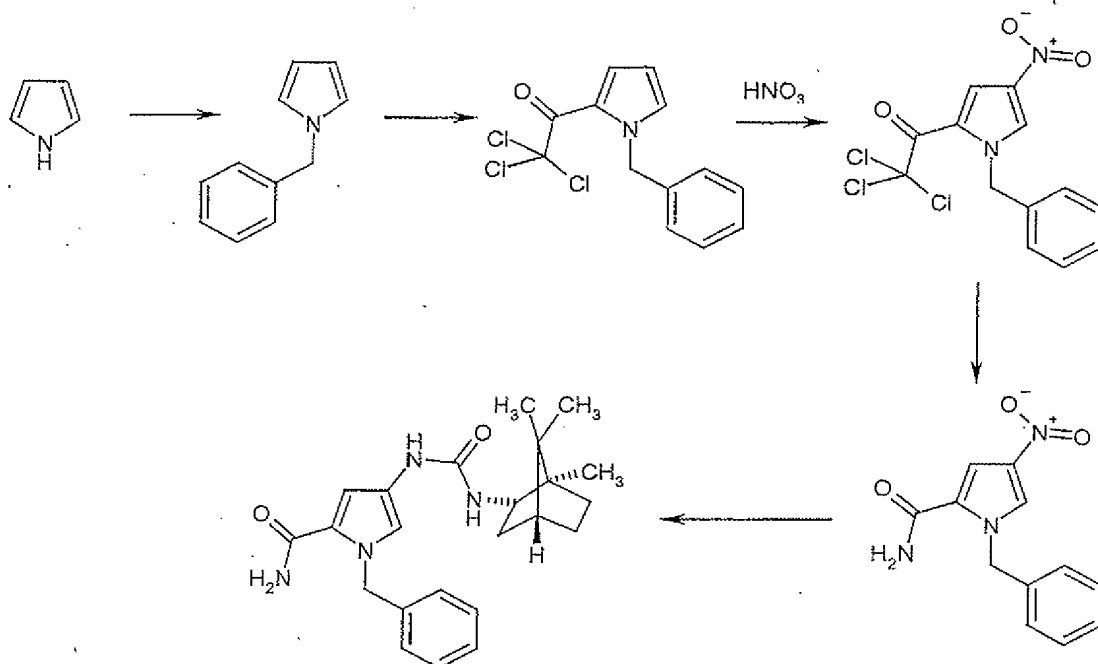
Die Einführung des Substituenten  $R^2$  durch dem Fachmann bekannte Alkylierungsmethoden kann je nach Substitutionsmuster des Pyrrols an verschiedenen Stellen der Syntheseroute erfolgen.



Syntheseschema 1:



Syntheseschema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV). Sie sind somit geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Virusinfektionen, geeignet sind, verwendet werden.

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 15    1)    Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2)    Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.

- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
  - 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
  - 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.
- 5 Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften  
10 allein und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir, zur Behandlung und/oder Prävention von Virusinfektionen, insbesondere von HCMV-Infektionen, eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von Virus-  
15 infektionen, insbesondere von Infektionen mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung  
25 einer antiviral wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die

5. die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder

10 Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die

15 parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

30

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

- 5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in  
15 mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprocente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

CD <sub>3</sub> CN	Deuteroacetonitril
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
Schmp.	Schmelzpunkt
THF	Tetrahydrofuran

**HPLC- und LC-MS-Methoden:****Methode 1 (LC-MS):**

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode 2 (LC-MS):**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 3 (LC-MS):**

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode 4 (LC-MS):**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 5 (LC-MS):**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 6 (präparative HPLC):**

Säule: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus, 5 µm, 20 mm x 50 mm, 220 nm, 550 µl Injektionsvolumen;  
Eluent A: Wasser + 0.3 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10%B, 2.0 min  
10%B, 6.0 min 90%B, 7.0 min 90%B, 7.1 min 10%B, 8.0 min 10%B; Fluss: 25 ml/min;  
5 UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 7 (präparative HPLC):**

Säule: Waters XTerra Prep MS C18, 5 µm, 19 mm x 20 mm; Injektionsvolumen 700 µl; Eluent A:  
Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.00 min 10%A, 2.00 min 10%A,  
6.00 min 90%A, 7.00 min 90%A, 7.10 min 10%A, 8.00 min 10%A; Fluss: 25 ml/min; UV-Detek-  
10 tion: 220 nm.

**Methode 8 (LC-MS):**

Instrument: Micromass TOF-MUX-Interface 4fach-Paralleleinspritzung mit HPLC Waters 600;  
Säule: Grom-SIL 120, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisen-  
säure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A →  
15 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A → 4.6 min 100%A →  
6.5 min 100%A; Ofen: Raumtemperatur; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 9 (präparative HPLC):**

Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 mm x 50 mm;  
Injektionsvolumen 500 µl; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gra-  
20 dient: 0.00 min 10%A, 2.00 min 10%A, 6.00 min 90%A, 7.00 min 90%A, 7.10 min 10%A,  
8.00 min 10%A; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

**Methode 10 (LC-MS):**

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4  
HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l  
25 Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A →  
2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-  
Detektion: 210 nm.

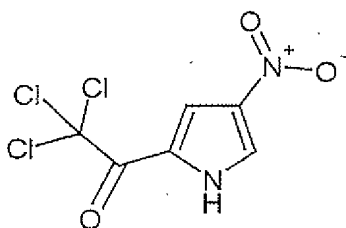


**Methode 11 (präparative HPLC):**

Säulenmaterial: YMC GEL ODS AQ S 5/15  $\mu\text{m}$ ; Eluent: Acetonitril-Wasser, Gradient: 10:90 -> 90:10.

**Ausgangsverbindungen****5 Beispiel 1A**

2,2,2-Trichlor-1-(4-nitro-1H-pyrrol-2-yl)ethanon



10 g (47 mmol) 2,2,2-Trichlor-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanon werden in 47.2 ml Acetanhydrid gelöst. Bei -50 bis -60°C werden 2.21 ml (47 mmol) 90%ige Salpetersäure zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf 0°C erwärmt und dann 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester verdünnt und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung und viermal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mit einer Mischung aus 10 ml Diethylether und 20 ml Cyclohexan versetzt und 48 Stunden bei 5°C stehen gelassen.

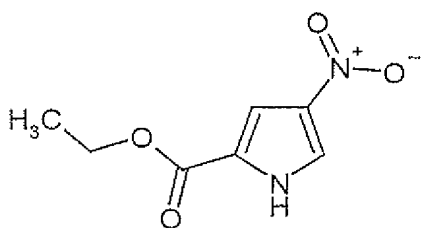
Ausbeute: 5.2 g (43 % d. Th.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 256$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.75$  (s breit, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (d, 1H) ppm.

**Beispiel 2A**

20 4-Nitro-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester



- 2.57 g (10 mmol) 2,2,2-Trichlor-1-(4-nitro-1H-pyrrol-2-yl)ethanon (Beispiel 1A) werden unter Argon in 50 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.39 ml (10 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 100 ml Wasser zugetropft und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt: 1 g Produkt. Die Mutterlauge wird im  
5 Vakuum eingeeengt und die dabei ausfallenden Kristalle abgesaugt: 0.5 g Produkt.

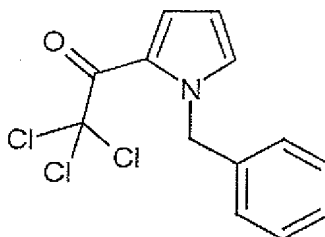
Ausbeute: 1.5 g (71 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 185 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13.1 (s breit, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (tr, 3H) ppm.

### 10 Beispiel 3A

1-(1-Benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon



- 60.55 g (333.3 mmol) Trichloracetylchlorid werden in 200 ml Dichlormethan gelöst. Dann wird eine Lösung von 52.4 g (333.3 mmol) 1-Benzyl-1H-pyrrol in 120 ml Dichlormethan bei Raum-  
15 temperatur in 1 Stunde zugetropft. Es wird Argon durch den Kolben geleitet. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol.

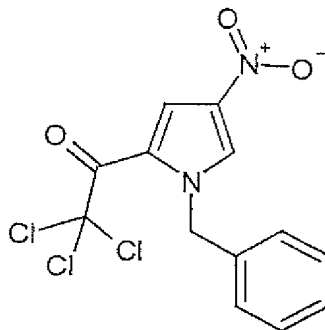
Ausbeute: 61.9 g (61 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 302 (M+H)<sup>+</sup>

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.6 (dd, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.3 (dd, 1H), 5.6 (s, 2H) ppm.

**Beispiel 4A**

1-(1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon

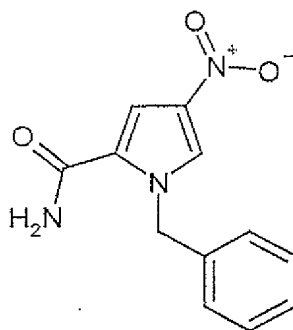


30.26 g (100 mmol) 1-(1-Benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon werden in 100 ml Acetan-  
5 hydrid gelöst, auf -40°C gekühlt und bei -40°C mit 10 ml (200 mmol) 90 %iger Salpetersäure trop-  
fenweise versetzt. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und  
1 Stunde nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird in 500 ml Eiswasser gegossen und 15 Minuten  
kräftig gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und in 150 ml Methanol ausgerührt und erneut  
abgesaugt. Diese abgesaugten Kristalle werden noch einmal in 50 ml Methanol ausgerührt, abge-  
10 saugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 25.4 g (73 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.0 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 5.6 (s, 2H)  
ppm.**Beispiel 5A**

1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxamid



17.38 g (50 mmol) 1-(1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon werden in 300 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in THF (hergestellt durch Einleiten von 8.85 g (520 mmol) Ammoniakgas in 300 ml THF) gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt, mit Diethylether versetzt und ausgerührt.

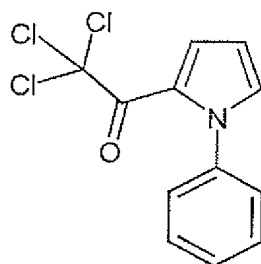
5 Ausbeute: 11.95 g (98 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 246 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.3 (d, 1H), 7.9 (s breit, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4-7.15 (m, 6H), 5.7 (s, 2H) ppm.

### Beispiel 6A

10 1-(1-Phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon



Synthese analog zu Beispiel 3A.

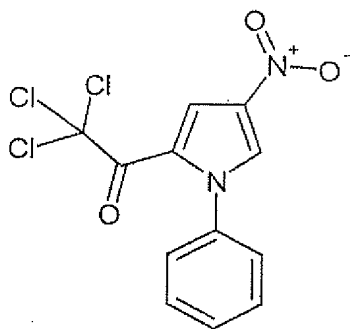
Ausbeute: 75% d. Th.

MS (DCI<sup>+</sup>): m/z = 288/290/292 (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.7 (dd, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 6.4 (dd, 1H).

### Beispiel 7A

1-(4-Nitro-1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trichlorethanon



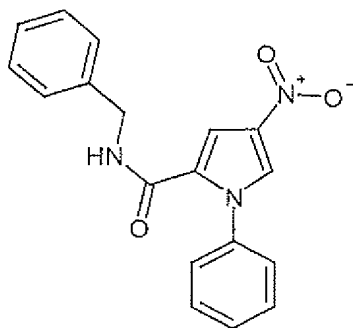
Synthese analog zu Beispiel 4A.

Ausbeute: 81 % d. Th.

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.1 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.6-7.1 (m, ca. 5H).

### Beispiel 8A

#### 5 N-Benzyl-1-phenyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxamid



Synthese analog zu Beispiel 5A.

Ausbeute: 48 % d. Th.

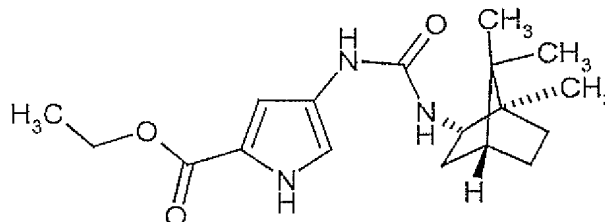
LC-MS (Methode 4):  $R_t$  = 3.6 min, MS (ES+):  $m/z$  = 321 ( $M+H$ ) $^+$

10  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.7 (d, 1H), 7.5-7.2 (m, 11H), 4.45 (d, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.1 (m, 1H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H), 0.7 (dd, 1H).

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

15 4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester



1.47 g (8 mmol) 4-Nitro-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 2A) werden in 40 ml THF gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und 3.2 ml (12 mmol) 25%iger wässriger Hydrazinlösung versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird mit Magnesiumsulfat versetzt, über Kieselgur filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum

20

eingedampft, der Rückstand unter Argon in 24 ml absolutem DMSO gelöst und mit 3.89 g (24 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 0.3 ml Wasser zugegeben, und es wird 10 Minuten gerührt. Dann werden 1.23 g (8 mmol) R-(+)-Bornylamin zugegeben und 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit 1N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml Diethylether gelöst und unter Rühren mit 5 ml Cyclohexan versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt und anschließend in Diethylether 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle abgesaugt.

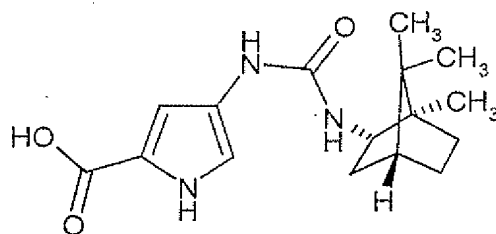
10 Ausbeute: 1.3 g (49 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 334 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11.4 (s breit, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 1.3 (tr, 3H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

## 15 Beispiel 2

4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



333 mg (1 mmol) 4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 1) werden in 2 ml Ethanol suspendiert und mit 0.24 ml (4 mmol) 45 %iger Natronlauge versetzt. Nach Zugabe von 0.5 ml Wasser wird die Reaktionslösung 20 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat gewaschen. Die Wasserphase wird mit 1N Salzsäure angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Diethylether.

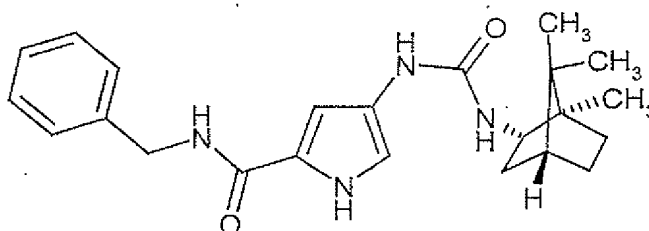
Ausbeute: 228 mg (75 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 306 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.1 (s breit, 1H), 11.4 (s breit, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.0 (tr, 1H), 6.5 (tr, 1H), 6.0 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

### Beispiel 3

- 5 N-Benzyl-4-[(1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)amino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



- 152 mg (0.5 mmol) 4-[(1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)amino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (Beispiel 2) werden in 2 ml DMF unter Argon gelöst, mit  
 10 243 mg (1.5 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 0.02 ml Wasser zugegeben und 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 80 mg (0.75 mmol) Benzylamin wird die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Unter Rühren werden erst 1 ml 1N Salzsäure, dann langsam weitere 3 ml Wasser zugetropft. Die Kristalle werden abgesaugt.

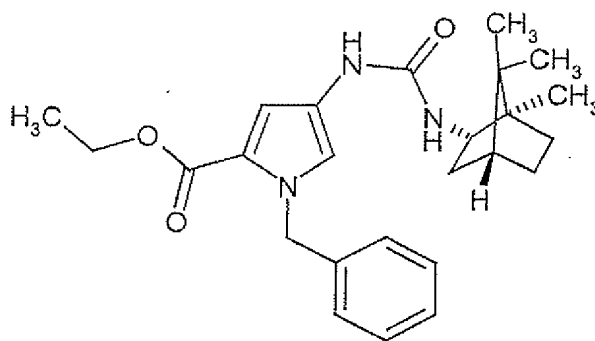
- 15 Ausbeute: 172 mg (87 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 395 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.95 (s breit, 1H), 8.4 (tr, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 5H), 6.85 (tr, 1H), 6.6 (tr, 1H), 5.9 (d, 1H), 4.4 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

- 20 **Beispiel 4**

1-Benzyl-4-[(1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)amino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester



1.67 g (5 mmol) 4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 1) werden in absolutem DMF gelöst und mit 0.73 g (6.5 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Es wird 5 Minuten nachgerührt und danach 1.11 g (6.5 mmol) Benzylbromid zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur werden langsam 3 ml Wasser zugetropft. Die Kristalle werden abgesaugt und mit einer 1:1-Mischung aus Wasser und Methanol nachgewaschen. Die Kristalle werden aus einer Mischung von Ethylacetat und Methanol umkristallisiert.

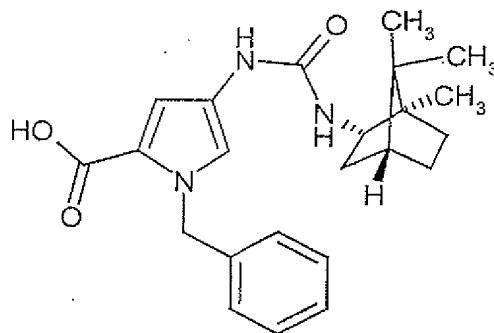
Ausbeute: 1.2 g (57 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 424 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.9 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 1.2 (tr, 3H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

### Beispiel 5

1-Benzyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



211 mg (0.5 mmol) 1-Benzyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}-carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 4) werden in 1 ml Ethanol suspen-



diert und mit 0.24 ml (4 mmol) 45 %iger Natronlauge und 2 ml THF versetzt. Die Reaktionsmischung wird 72 Stunden bei RT gerührt, mit Wasser verdünnt, mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingedampft.

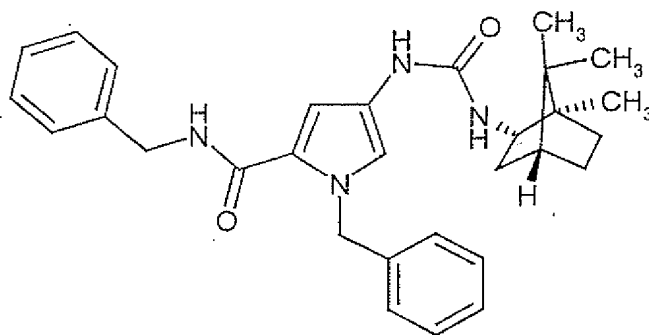
5 Ausbeute: 159 mg (80 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 396 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.0 (s breit, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.6 (tr, 1H), 6.0 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

## 10 Beispiel 6

N,1-Dibenzyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



39.5 mg (0.1 mmol) 1-Benzyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}-carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (Beispiel 5) werden in 0.5 ml DMF unter Argon gelöst, dann 48 mg (0.3 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 0.036 ml Wasser zugegeben und weitere 30 Minuten bei RT gerührt. Dann werden 16 mg (0.15 mmol) Benzylamin zugegeben und die Reaktionslösung 24 Stunden bei RT stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird filtriert und durch präparative HPLC (Säule: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus, 5 µm, 20X50 mm, Wellenlänge:220 nm, 600 µl Injektionsvolumen, Gradient: A = Wasser + 0,3 % Ameisensäure, B = Acetonitril, 0 min = 10 % B, 2 min = 10% B, 6 min = 90% B, 7 min = 90% B, 7,1 min = 10% B, 8 min = 10% B, Flußrate 25 ml/min) gereinigt. Nach Eindampfen der Produktfraktionen im Vakuum werden 26 mg Produkt erhalten.

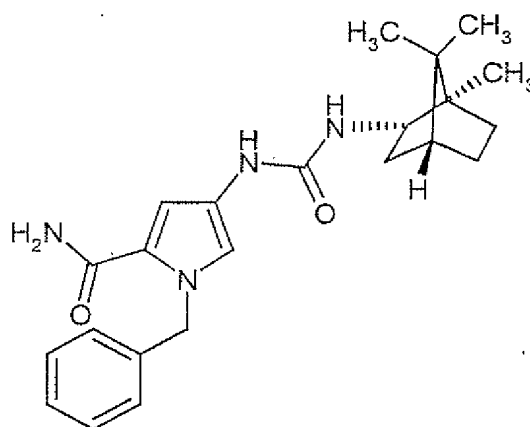
Ausbeute: 26 mg (54 % d. Th.)

25 MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 485 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.5 (tr, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 8H), 7.1-7.05 (m, 3H), 6.6 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 5.5 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55 – 1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (m, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

### Beispiel 7

- 5 1-Benzyl-4-[[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



- 1.00 g (4.1 mmol) 1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxamid (Beispiel 5A) werden unter Argon-  
schutz in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, dann wird eine Spatelspitze Raney-Nickel zugeben. Unter  
10 Eis-Kühlung werden 784 mg (6.1 mmol) einer 25 % Lösung von Hydrazin in Wasser über eine  
Spritze zugegeben. Es wird 1 h nachgerührt bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Das  
Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur filtriert. Nachwaschen  
des Feststoffes, Trocknen des Filtrates mit Magnesiumsulfat und Einengen ergibt einen öligen  
Rückstand. Dieser wird in 30 ml DMSO unter Argon aufgenommen, und mit 1.98 g (12.2 mmol)  
15 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT werden zwei Tropfen Wasser zur Zer-  
störung überschüssigen Imidazolreagenzes zugegeben. Zur Lösung werden 625 mg (4.1 mmol)  
(R)-(+)-Bornylamin zugeben. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung durch  
präparative HPLC Trennung gereinigt (in 3 Portionen, RP18, Gradient: 30 %Aceto-  
nitril/70 %Wasser -> 95 %Acetonitril/5 %Wasser). Einengen der Produktfraktionen ergibt nach  
20 Trocknen im Vakuum (4 mbar, 60°C) das Zielprodukt.

Ausbeute: 813 mg (51 % d. Th.)

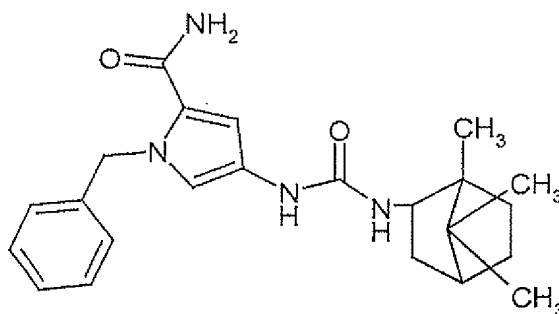
Drehwert:  $[\alpha]_{D20} = +9^\circ$  (c = 0.28 g/100 ml, CHCl<sub>3</sub>)

MS (ESI+): m/z = 395 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.15 – 7.35 (m, 5H), 6.85 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.3 – 5.6 (m, 4H), 4.75 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.6 – 1.8 (m, 2H), 1.3 m(2H), 1.0 (m, 1H), 0.9 (s, 3 H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H), 0.7 (dd, 1H)

### Beispiel 8

- 5 1-Benzyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid und 1-Benzyl-4-[(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



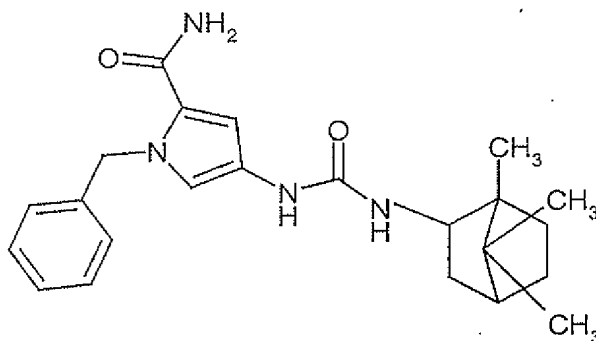
Synthese analog zu Beispiel 7.

- 10 Eingesetztes Amin: (1RS)-Bornylamin (Enantiomerengemisch)

Ausbeute: 55 % d. Th.

### Beispiel 9

- 1-Benzyl-4-[(1R,2R,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid und 1-Benzyl-4-[(1S,2S,4S)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



Synthese analog zu Beispiel 7.

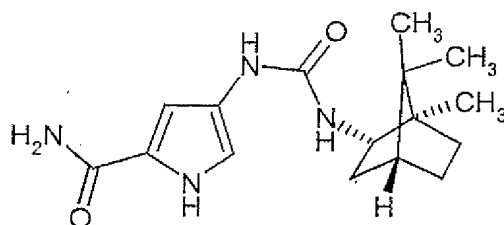
Eingesetztes Amin: (1RS)-Isobornylamin (Enantiomerengemisch)

Ausbeute: 32 % d. Th.

Schmp.: 130°C

### Beispiel 10

4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



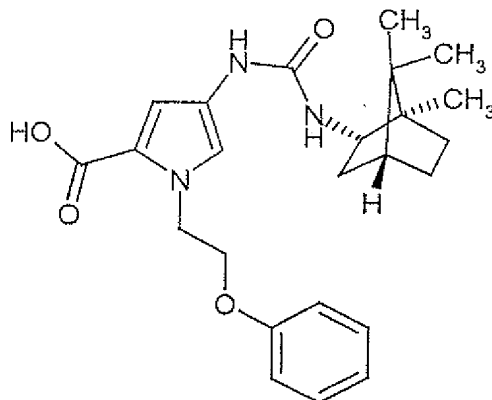
5

- 5.28 g (17.3 mmol) 4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (Beispiel 2) werden in 69 ml DMF unter Argon gelöst. Dann werden 8.4 g (51.9 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol zugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT werden 18.1 ml (242 mmol) 25%ige wässrige Ammoniaklösung unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der kristalline Rückstand wird mit Essigsäureethylester verrührt, die Kristalle werden abgesaugt.
- 10

Ausbeute: 3.48 g (66 % d. Th.)

### 15 Beispiel 11

1-(2-Phenoxylethyl)-4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



1.62 g (3.56 mmol) 1-(2-Phenyloxyethyl)-4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 27) werden in 7.1 ml Ethanol und 14.3 ml THF gelöst und mit 1.7 ml (28.5 mmol) 45%iger Natronlauge versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt, dann mit 1N Salzsäure verdünnt und viermal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält so einen festen Schaum, der direkt für die nächste Synthese verwendet wird.

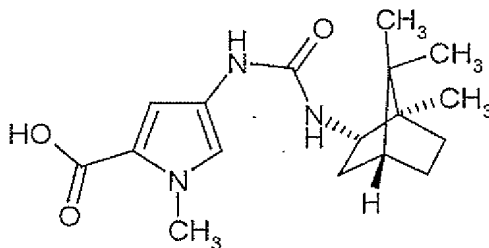
Ausbeute: 1.75 g (quantitativ)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 426 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.9 (s, 1H), 7.25 (tr, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 6.6 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.6 (tr, 2H), 4.2 (tr, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

### Beispiel 12

1-Methyl-4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



Synthese analog zu Beispiel 11.

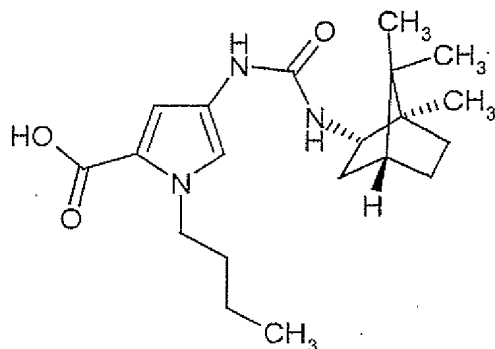
Ausbeute: 1.16 g (quantitativ)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 320 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.9 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

**Beispiel 13**

1-Butyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



5 Synthese analog zu Beispiel 11.

Ausbeute: 1.09 g (quantitativ)

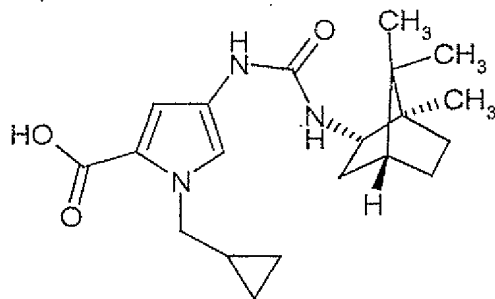
MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 362 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.2 (tr, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 5H), 1.35-1.1 (m, 4H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

10

**Beispiel 14**

1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



15 Synthese analog zu Beispiel 11.

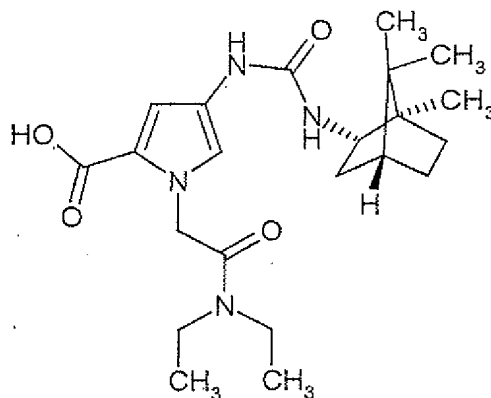
Ausbeute: 1.66 g (quantitativ)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 360 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.1 (dd, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m, 3H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.45 (q, 2H), 0.3 (q, 2H) ppm.

### Beispiel 15

- 5 1-[2-(Diethylamino)-2-oxoethyl]-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]-hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



Synthese analog zu Beispiel 11.

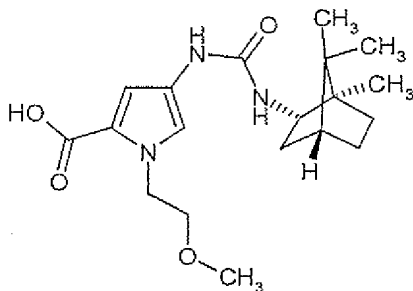
Ausbeute 0.72 g (quantitativ)

- 10 MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  = 419 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m, 2H), 1.2 (tr, 3H), 1.05 (tr, 3H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

### Beispiel 16

- 15 1-(2-Methoxyethyl)-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



Synthese analog zu Beispiel 11.

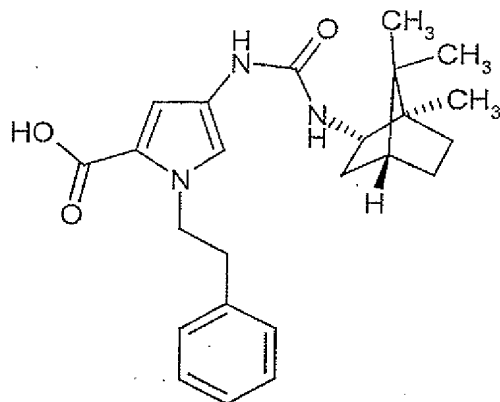
Ausbeute 1.1 g (quantitativ)

- 20 MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  = 364 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.4 (tr, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (tr, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m, 2H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

### Beispiel 17

- 5 1-(2-Phenylethyl)-4-[[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure



Synthese analog zu Beispiel 11.

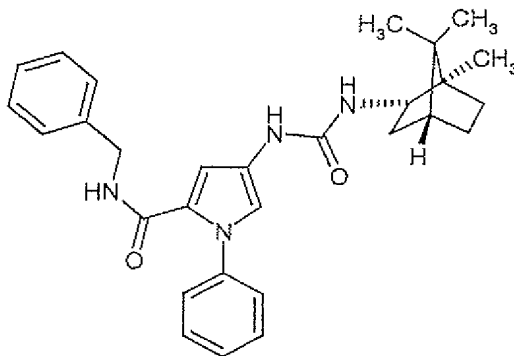
Ausbeute 1.64 g (quantitativ)

- 10 MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  = 410 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.85 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H), 7.1 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.4 (tr, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.9 (tr, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m, 2H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

### Beispiel 18

- 15 N-Benzyl-1-phenyl-4-[[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}-carboxamyl]amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid





Synthese analog zu Beispiel 7 aus Beispiel 8A.

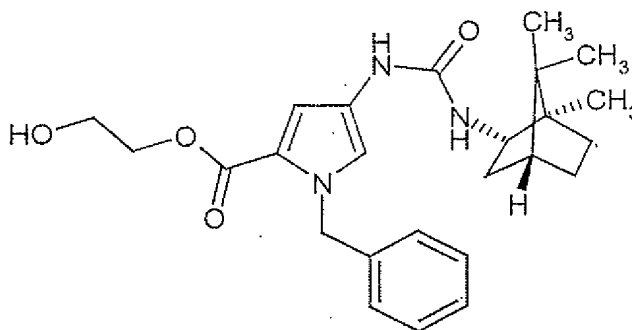
Ausbeute: 34 % d. Th.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 4.3$  min, MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.15-7.45$  (m, 11H), 6.60 (d, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.35 (d, 1H),  
5 4.40 (d, 1H), 4.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.1 (m, 1H), 0.9 (s, 3H), 0.85  
(s, 3H), 0.8 (s, 3H), 0.7 (dd, 1H).

### Beispiel 19

2-Hydroxyethyl-1-benzyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carboxylat



10

62.9 mg (0.16 mmol) 1-Benzyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}-carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (Beispiel 5) werden in 0.5 ml DMF gelöst und mit 77.35 mg (0.48 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Es wird 1h bei RT gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen  
15 werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 0.5 ml (9 mmol) Ethylenglykol unter Argon gelöst. Nach Zugabe von 0.02 ml (0.36 mmol) Triethylamin wird 1h bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit etwas Methanol verdünnt und in 3 Portionen durch präparative HPLC (Methode 6) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum  
20 eingedampft.

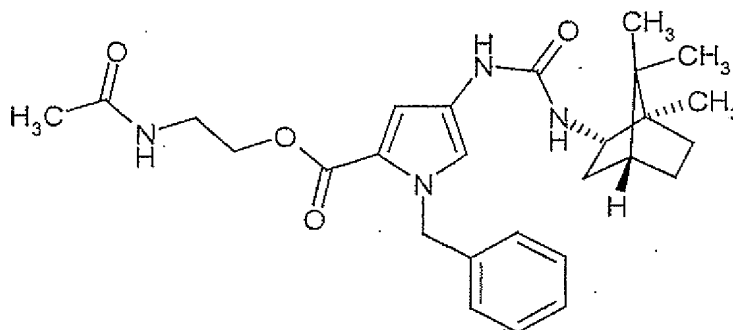
Ausbeute: 11.6 mg (17 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 440$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.95$  (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.1 (d, 1H), 5.5 (s, 2H), 4.85 (tr, 1H), 4.1 (tr, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.6 (q, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m,  
25 3H), 1.35-1.1 (m, 2H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

**Beispiel 20**

2-(Acetylamino)ethyl-1-benzyl-4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino]-carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carboxylat



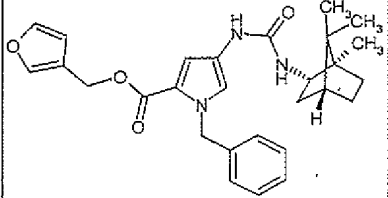
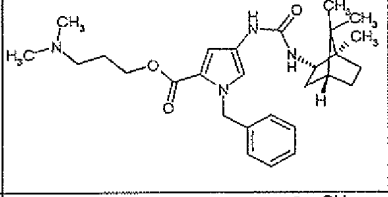
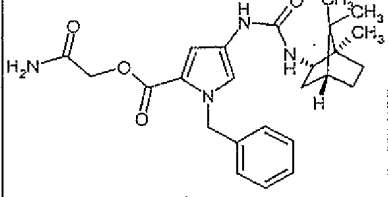
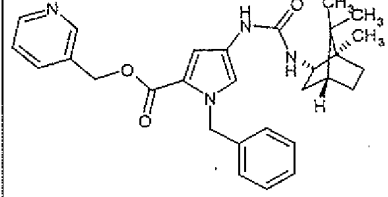
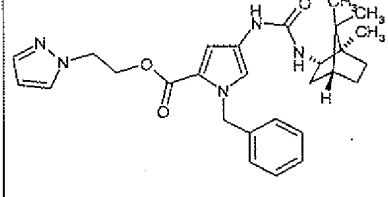
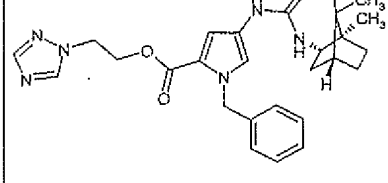
- 5 59.3 mg (0.15 mmol) 1-Benzyl-4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino]-carbonyl]-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (Beispiel 5) werden in 0.5 ml DMF unter Argon gelöst und mit 73 mg (0.45 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wird mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.
- 10 Zum Eindampfrückstand werden 0.2 ml N-(2-Hydroxyethyl)acetamid und 0.02 ml Triethylamin gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 100°C gerührt, nach Abkühlen mit 0.4 ml Methanol versetzt und durch präparative HPLC (Methode 6) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 24.1 mg (33 % d. Th.)

- 15 MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 481 (M+H)<sup>+</sup>

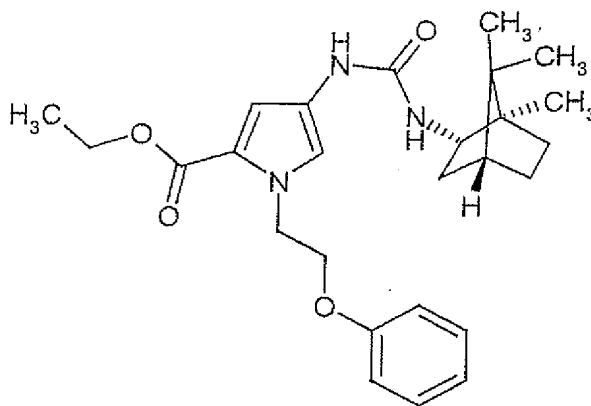
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.95 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.1 (tr, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.3 (q, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.8 (s, 3H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m, 2H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

Analog zu Beispiel 20 können die Beispiele 21 bis 26 der folgenden Tabelle hergestellt werden.

Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentionszeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d.Th.])
21		475.58	476	3.39 (1)	5	22.3 (31)
22		480.64	481	2.4 (1)	5	9.2 (13)
23		452.55	453	2.91 (1)	5	24.2 (36)
24		486.61	487	2.97 (1)	5	21.2 (29)
25		489.62	490	3.17 (1)	5	27.9 (38)
26		490.60	491	3.01 (1)	5	27.3 (37)

**Beispiel 27**

1-(2-Phenyoxyethyl)-4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-amino} carbonyl]-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester



- 5 1.67 g (5 mmol) 4-[[[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl]-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 1) werden in 10 ml absolutem DMF gelöst und mit 1.07 g (9.5 mmol) Kalium-tert-butylat versetzt. Nach 5 min Rühren bei RT werden 1.91 g (9.5 mmol) 1-Bromethyl-2-phenylether zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, dann werden noch einmal 600 mg (3 mmol) 1-Bromethyl-2-phenylether und 336 mg
- 10 (3mmol) Kalium-tert-butylat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, dann werden langsam 3.5 ml Wasser und 0.5 ml Methanol zugetropft. Die entstehenden Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser/Methanol (1:1-Gemisch) und wenig Methanol gewaschen.

Ausbeute: 1.87 g (83 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 454 (M+H)<sup>+</sup>

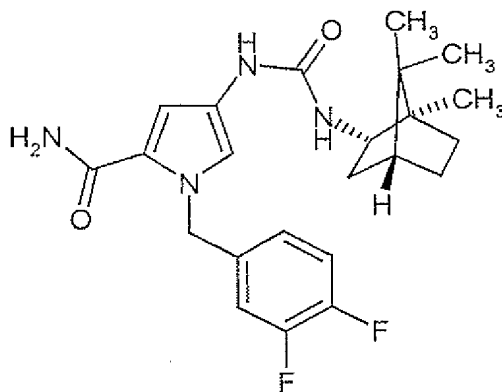
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.9 (s, 1H), 7.25 (tr, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 4.6 (tr, 2H), 4.15-4.25 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m, 2H), 1.25 (tr, 3H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

Analog zu Beispiel 27 können die Beispiele 28 bis 30 der folgenden Tabelle hergestellt werden.

Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentionszeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] Ausbeute [% d.Th.]
28		389.54	390	4.1 (4)	1	1.17 (60)
29		424.54	425	2.6 (1)	1	36.8 (43)
30		387.52	388	4.05 (4)	1	1.67 (86)

### Beispiel 31

1-(3,4-Difluorbenzyl)-4-(((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-amino)carbonylamino]-1H-pyrrol-2-carboxamid  
5



60.9 mg (0.2 mmol) 4-(((1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-amino)carbonylamino]-1H-pyrrol-2-carboxamid (Beispiel 10) werden unter Argon in 0.5 ml DMF gelöst und mit 8.8 mg (0.22 mmol) Natriumhydrid (60%ig) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wird die

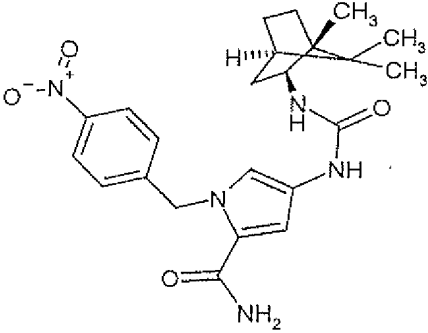
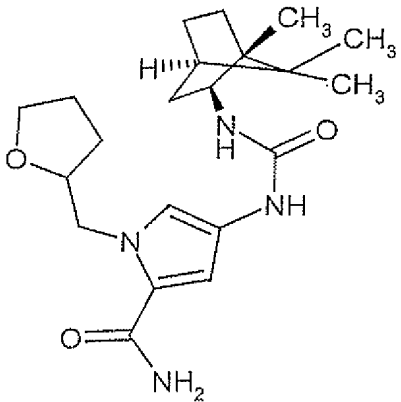
Reaktionslösung unter Argon zu einer Lösung von 45.5 mg (0.22 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid in 0.2 ml DMF gegeben und über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration wird die Reaktionsmischung durch präparative HPLC (Methode 7) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

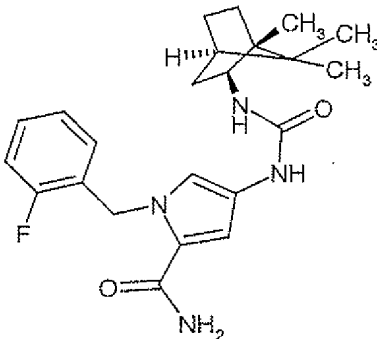
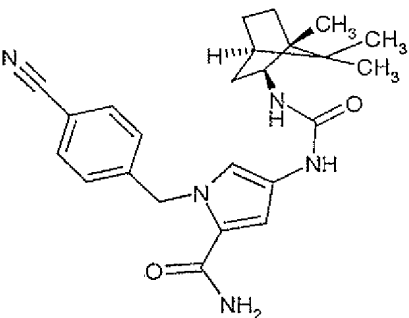
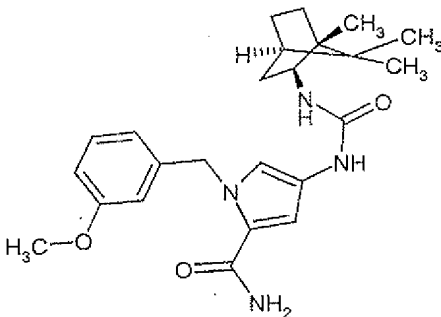
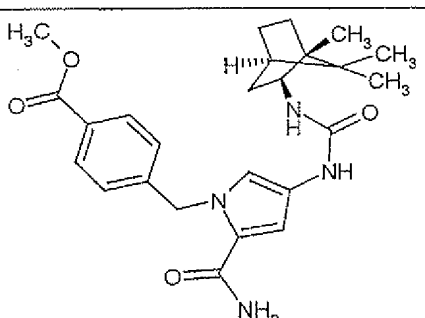
5 Ausbeute: 25 mg (29 % d. Th.)

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.9 (s, 1H), 7.5 (s breit, 1H), 7.35 (q, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.8 (s breit, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.3 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H),  
10 0.75 (s, 3H) ppm.

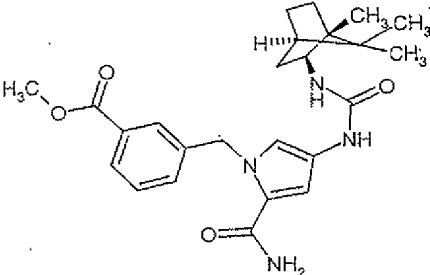
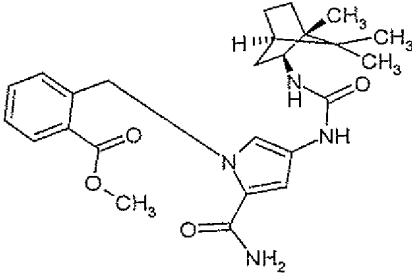
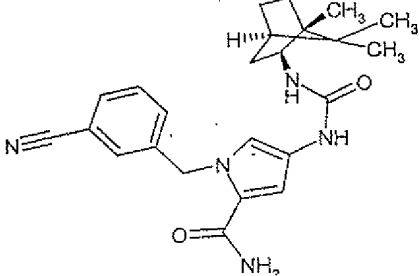
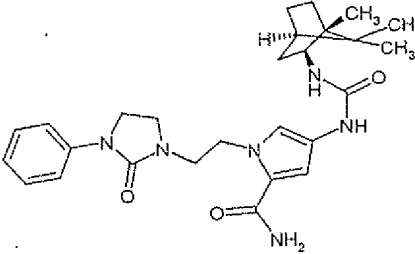
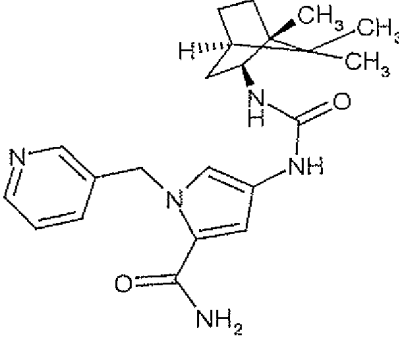
Analog zu Beispiel 31 können die Beispiele 32 bis 59 der folgenden Tabelle hergestellt werden.

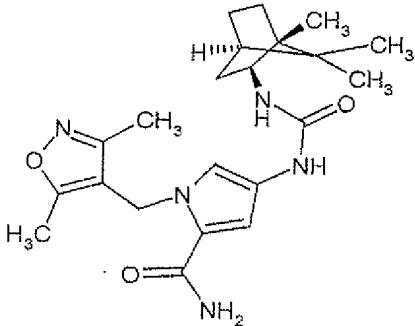
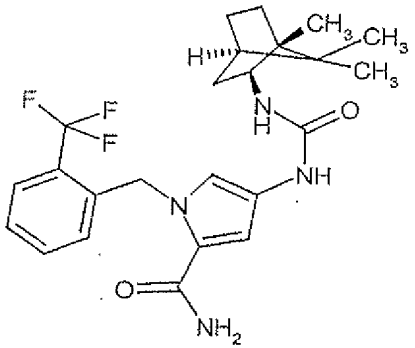
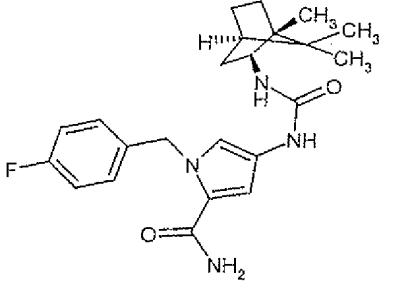
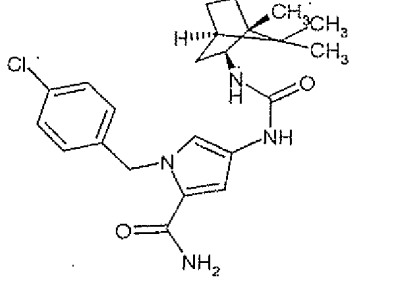
Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentionszeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
32		439,51	440	2,94 (1)	10	18 (20)
33		388,51	389	2,66 (1)	10	5 (6)

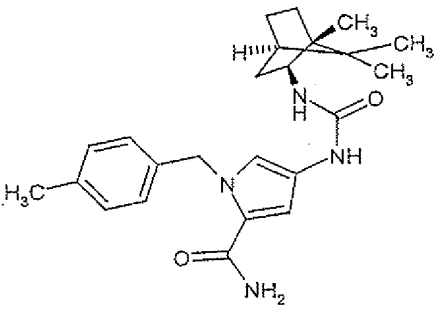
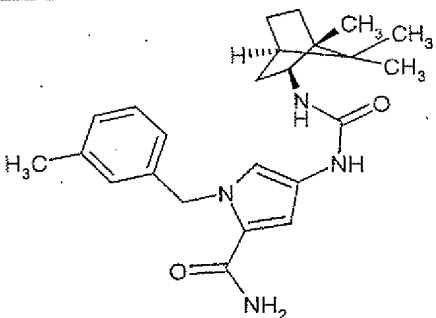
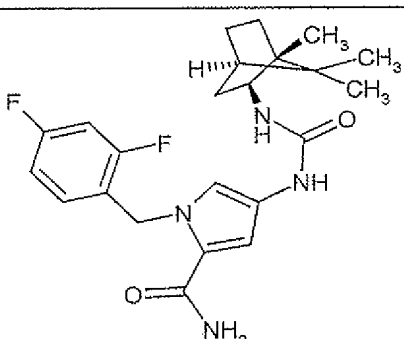
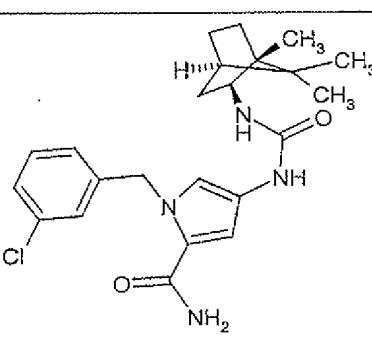
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edu- kt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
34		412,51	413	2,96 (1)	10	29 (35)
35		419,53	420	2,86 (1)	10	27 (32)
36		424,54	425	2,93 (1)	10	25 (29)
37		452,55	453	2,9 (1)	10	33 (36)

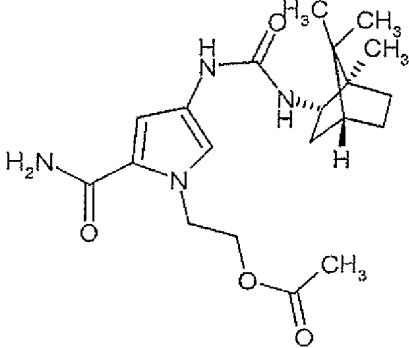
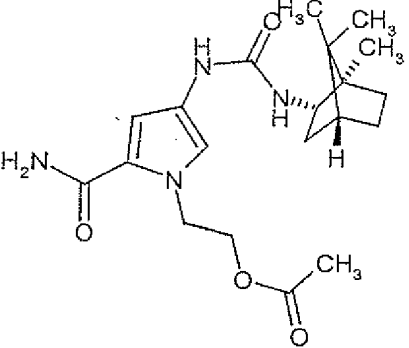
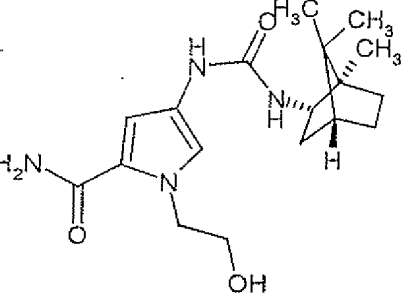
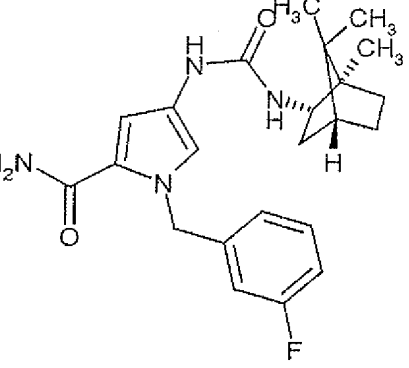
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edu- kt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
38		452,60	453	3,15 (1)	10	40 (44)
39		408,54	409	3,02 (1)	10	28 (34)
40		422,57	423	3,19 (1)	10	25 (30)
41		439,51	440	3,02 (1)	10	21 (24)

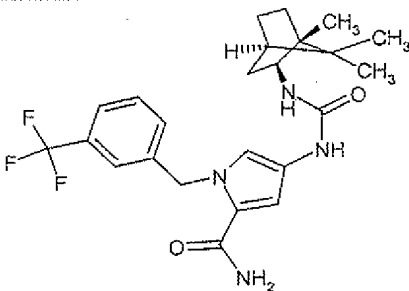


Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edu- kt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.]
42		452,55	453	3 (1)	10	22 (24)
43		452,55	453	3,05 (1)	10	1,1 (1)
44		419,53	420	2,94 (1)	10	19 (23)
45		492,62	493	2,94 (1)	10	1,6 (2)
46		395,50	396	2,14 (1)	10	12 (15)

Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edu kt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
47		413,52	414	2,77 (1)	10	15 (18)
48		462,51	463	3,22 (1)	10	43 (46)
49		412,51	413	3,82 (8)	10	18 (22)
50		428,96	429	3,95 (8)	10	20 (23)

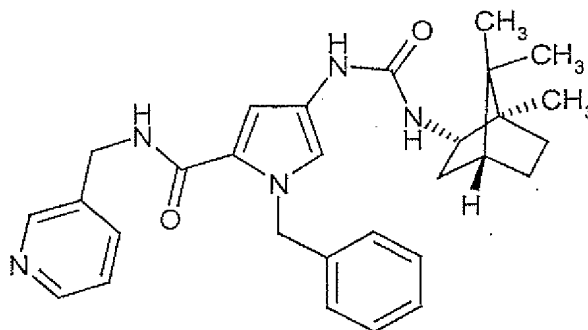
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edu kt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
51		408,54	409	3,88 (8)	10	16 (20)
52		408,54	409	3,98 (8)	10	18 (22)
53		430,50	431	3,87 (8)	10	20 (23)
54		428,96	429	3,94 (8)	10	19 (22)

Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edu kt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
55		462,51	463	4 (8)	10	24 (26)
56		390,48	391	3,3 (3)	10	14,8 (49)
57		348,44	349	2,57 (4)	10	
58		412,51	413	2,15 (5)	10	5,9 (7)

Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentionszeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
59		462,51	463	2,41 (5)	10	7,7 (6)

**Beispiel 60**

1-Benzyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino} carbonyl)amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



5

39.5 mg (0.1 mmol) 1-Benzyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}-carbonyl)-amino]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (Beispiel 5) werden zusammen mit 48.6 mg (0.3 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol in 0.4 ml DMF gelöst und 1 h bei RT stehen gelassen. Dann wird die Reaktionslösung mit 0.0036 ml Wasser versetzt und 30 Min geschüttelt. Nach Zugabe von 16.2 mg (0.15 mmol) 3-Picolylamin wird über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration wird die Reaktionslösung durch präparative HPLC (Methode 9) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

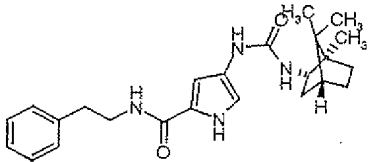
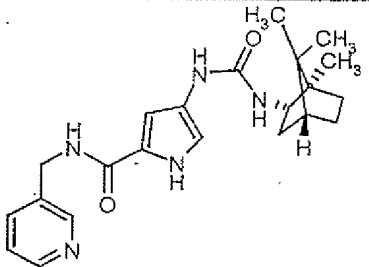
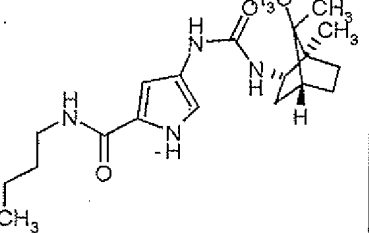
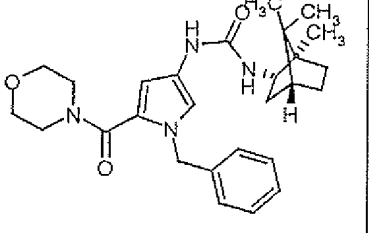
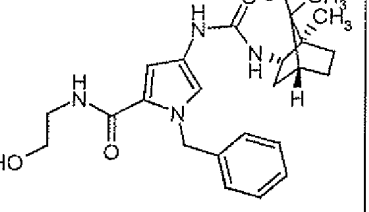
Ausbeute: 21 mg (43 % d. Th.)

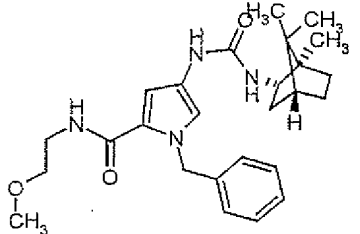
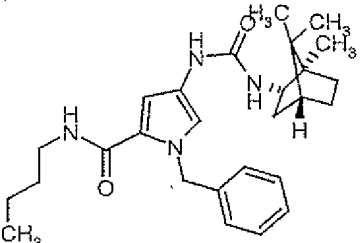
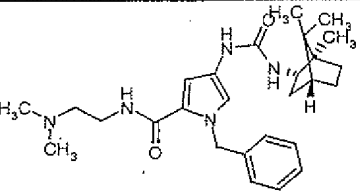
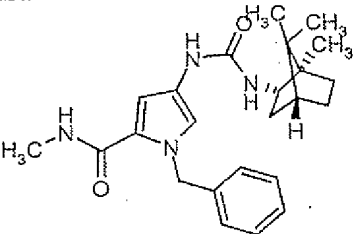
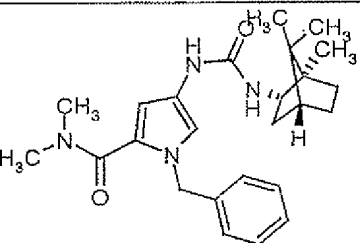
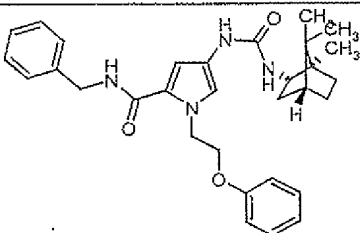
MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486 (M+H)<sup>+</sup>

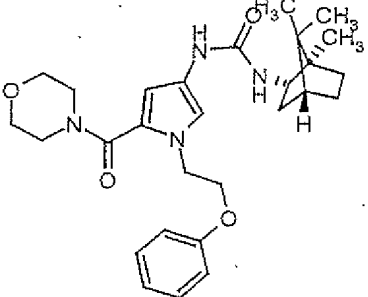
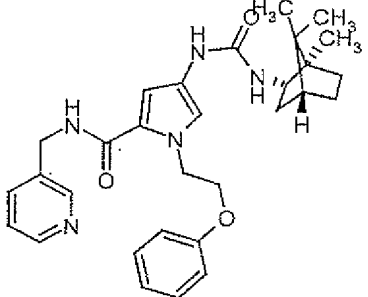
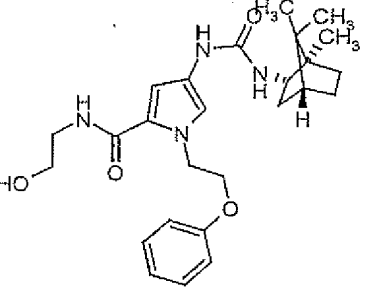
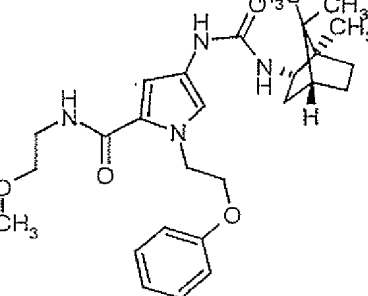
<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.55 (tr, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.4 (dd, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6 (d tr, 1H), 7.35-7.2 (m, 4H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.65 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.4 (d, 2H), 3.95

(m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 3H), 1.35-1.1 (m 2H), 1.25 (tr, 3H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (d, 1H), 0.75 (s, 3H) ppm.

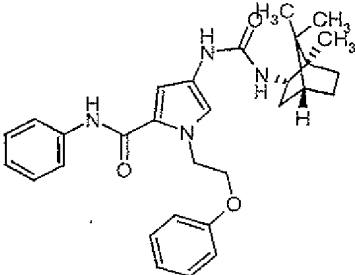
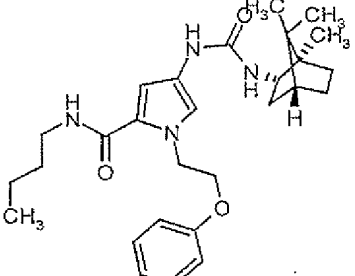
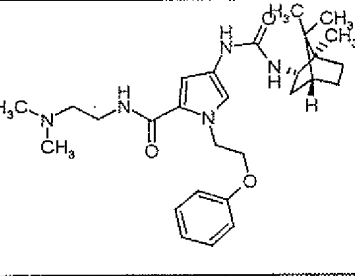
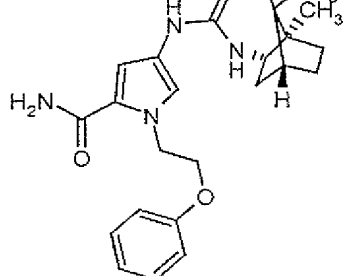
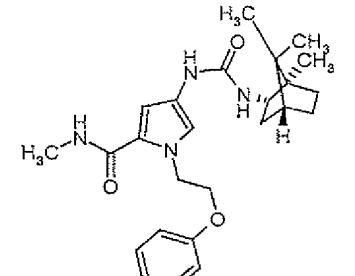
Analog zu Beispiel 60 können die Beispiele 61 bis 150 der folgenden Tabelle hergestellt werden.

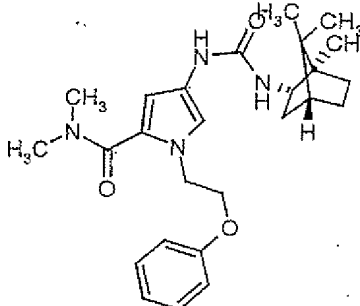
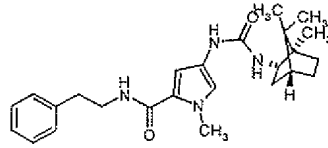
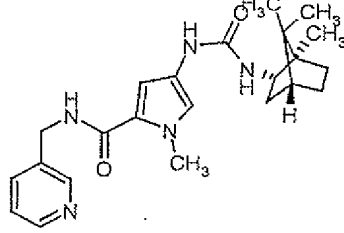
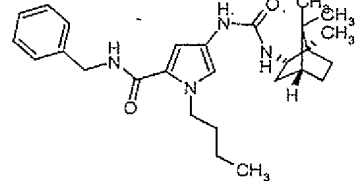
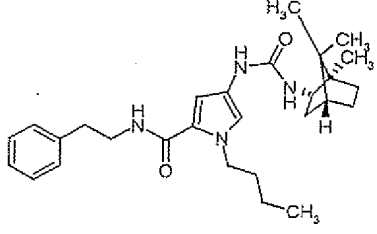
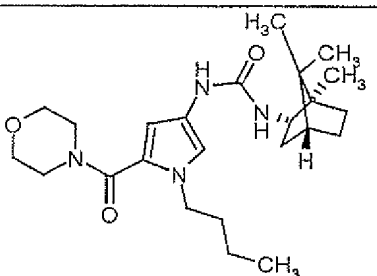
Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentionszeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
61		408,54	409	3 (1)	2	27 (66)
62		395,50	396	2,22 (1)	2	24 (60)
63		360,50	361	2,89 (1)	2	15 (41)
64		464,61	465	3,05 (1)	5	16 (34)
65		438,57	439	2,9 (1)	5	32 (73)

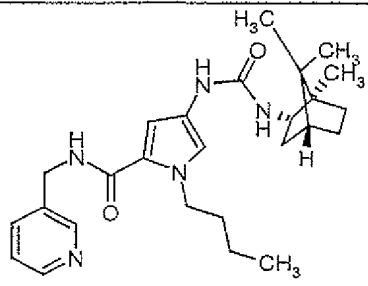
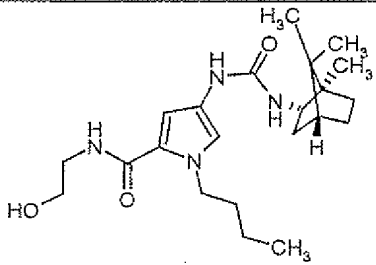
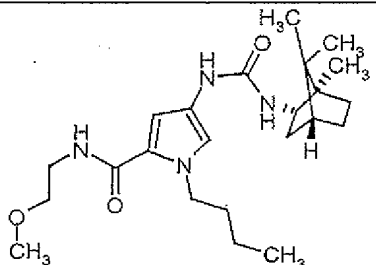
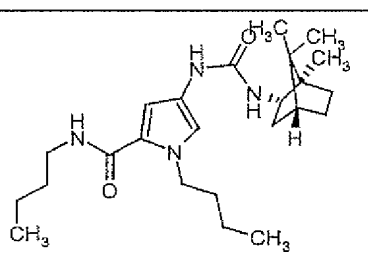
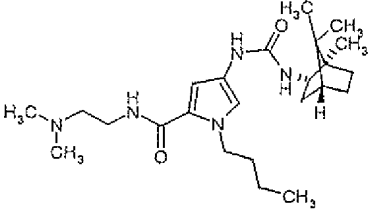
Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentionszeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
66		452,60	453	3,08 (1)	5	29 (64)
67		450,62	451	3,33 (1)	5	31 (69)
68		465,64	466	2,43 (1)	5	33 (71)
69		408,54	409	3,04 (1)	5	34 (83)
70		422,57	423	3,07 (1)	5	1,8 (4)
71		514,67	515	3,39 (1)	7A	36 (70)

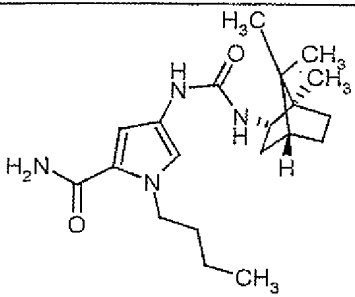
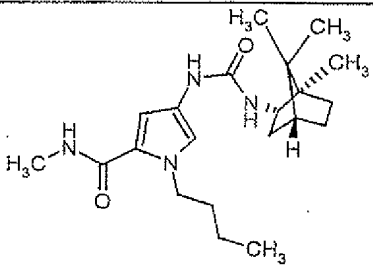
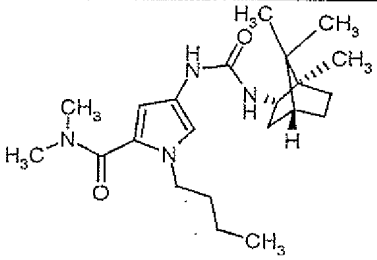
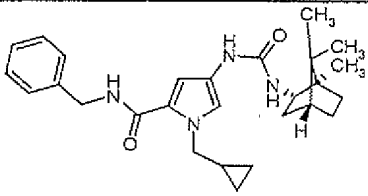
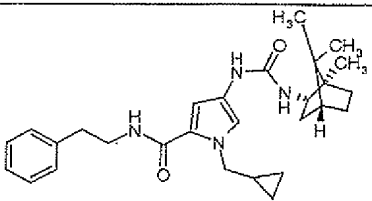
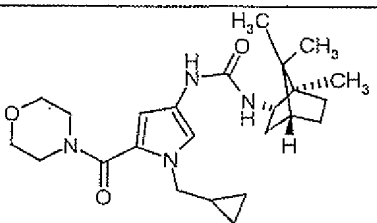
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
72		494,63	495	3,1 (1)	7A	16 (32)
73		515,65	516	2,7 (1)	7A	36 (70)
74		468,59	469	2,97 (1)	7A	29 (62)
75		482,62	483	3,14 (1)	7A	35 (73)

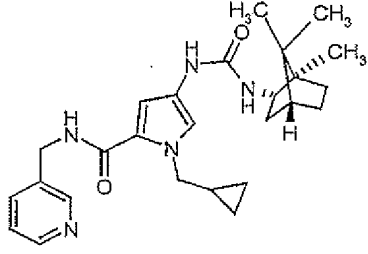
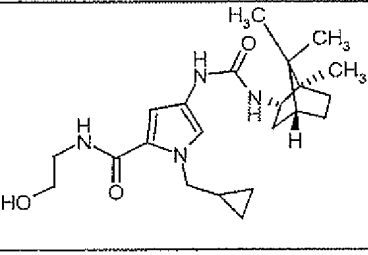
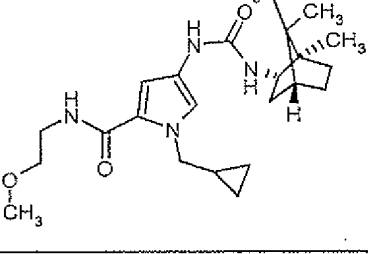
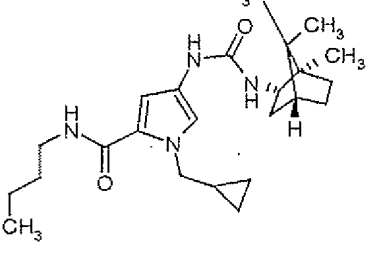
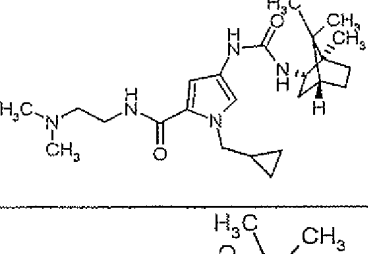
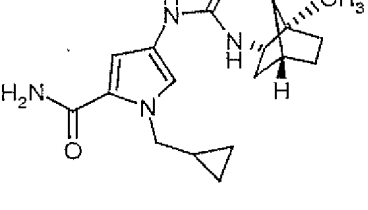


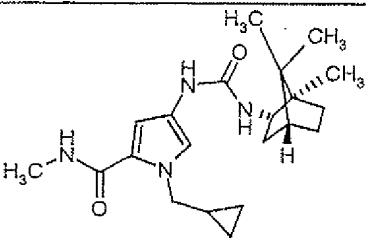
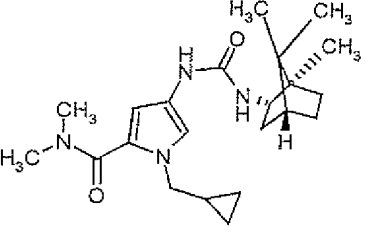
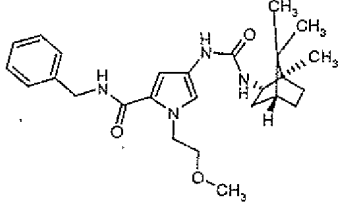
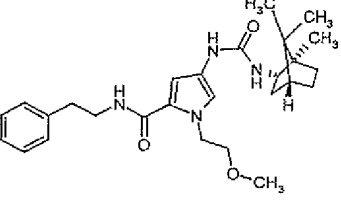
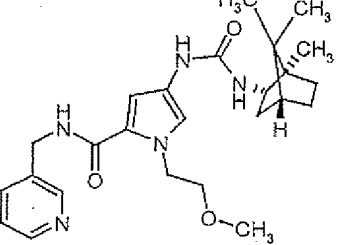
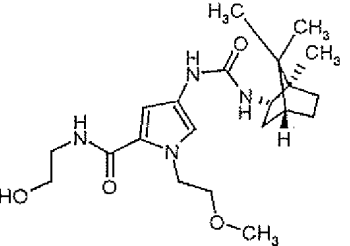
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
76		500,64	501		7A	
77		480,65	481	3,38 (1)	7A	34 (71)
78		495,66	496	2,5 (1)	7A	36 (73)
79		424,54	425	3,03 (1)	7A	28 (66)
80		438,57	439	3,1 (1)	7A	30 (68)

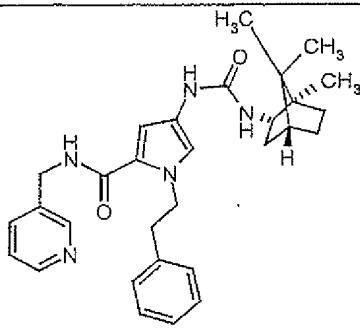
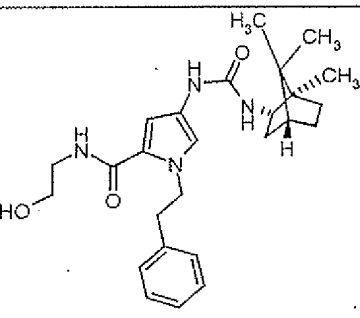
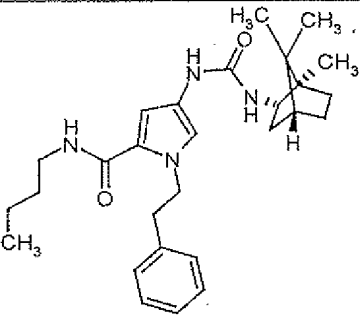
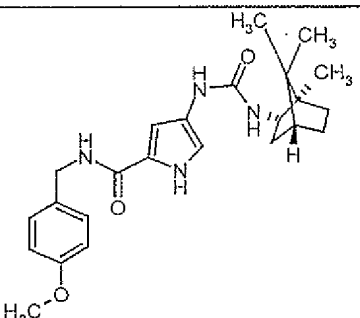
Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions-zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
81		452,60	453	3,12 (1)	7A	3,5 (8)
82		422,57	423	3,13 (1)	8A	28 (66)
83		409,53	410	2,31 (1)	8A	27 (66)
84		450,62	451	3,35 (1)	9A	32 (71)
85		464,65	465	3,4 (1)	9A	35 (75)
86		430,59	431	3,03 (1)	9A	13 (30)

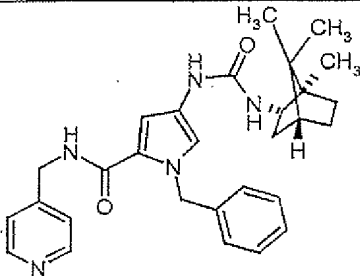
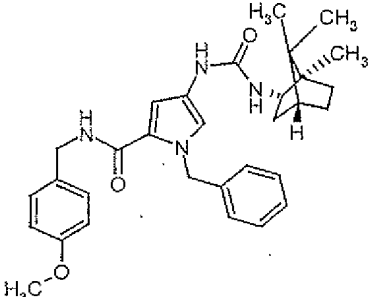
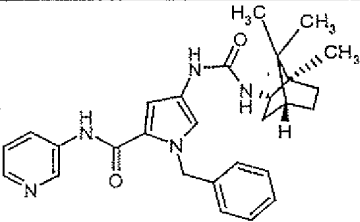
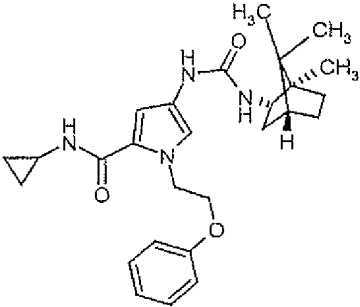
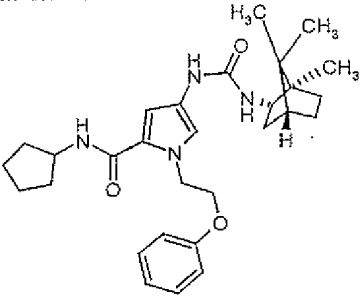
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
87		451,61	452	2,6 (1)	9A	28 (62)
88		404,55	405	2,88 (1)	9A	25 (62)
89		418,58	419	3,06 (1)	9A	9,8 (23)
90		416,61	417	3,34 (1)	9A	32 (77)
91		431,62	432	2,43 (1)	9A	23 (53)

Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentionszeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
92		360,50	361	2,94 (1)	9A	25 (69)
93		374,53	375	3,01 (1)	9A	6,1 (16)
94		388,55	389	3,06 (1)	9A	6,8 (18)
95		448,61	449	3,27 (1)	10A	26 (58)
96		462,63	463	3,32 (1)	10A	30 (65)
97		428,57	429	2,94 (1)	10A	3,9 (9)

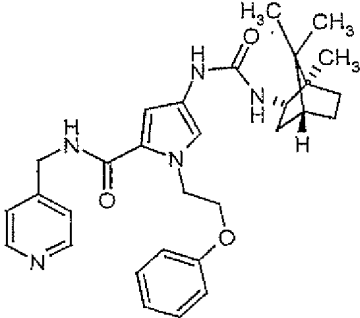
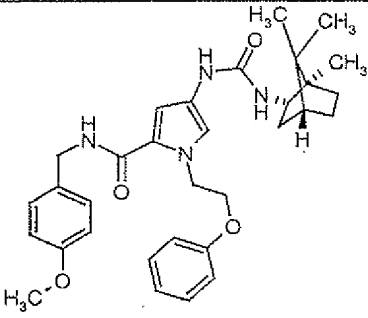
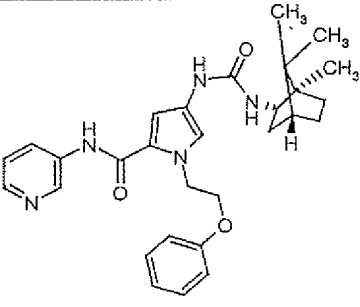
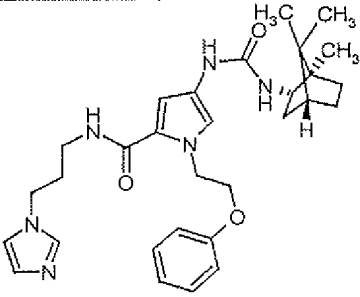
Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions-zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
98		449,60	450	2,52 (1)	10A	28 (62)
99		402,54	403	2,79 (1)	10A	16 (40)
100		416,56	417	2,97 (1)	10A	27 (65)
101		414,59	415	3,25 (1)	10A	26 (63)
102		429,61	430	2,33 (1)	10A	31 (72)
103		358,48	359	2,85 (1)	10A	27 (75)

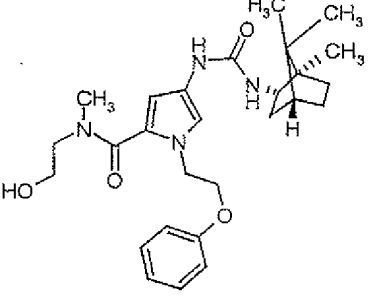
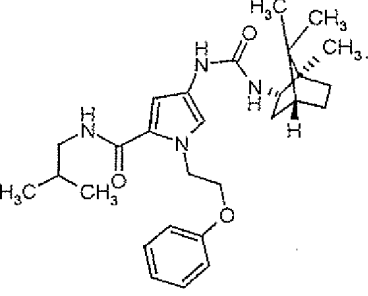
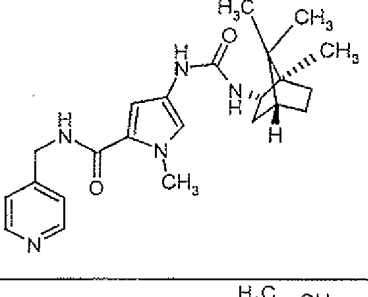
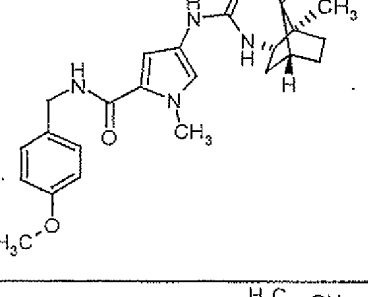
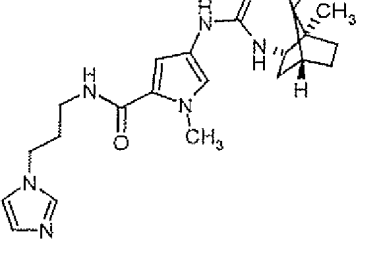
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
104		372,51	373	2,92 (1)	10A	6,3 (17)
105		386,54	387	2,97 (1)	10A	4,7 (12)
106		452,60	453	3,1 (1)	12A	34 (75)
107		466,62	467	3,16 (1)	12A	35 (75)
108		453,58	454	2,36 (1)	12A	35 (77)
109		406,52	407	2,63 (1)	12A	14 (34)

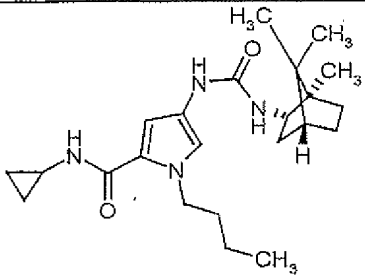
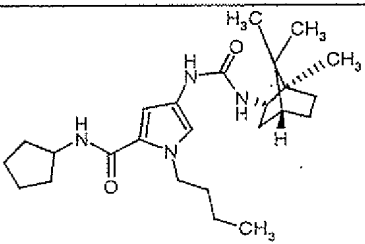
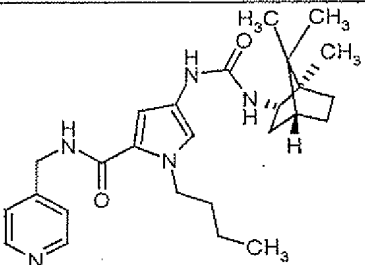
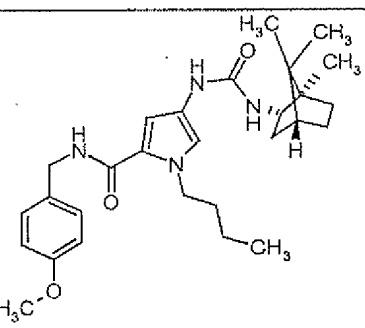
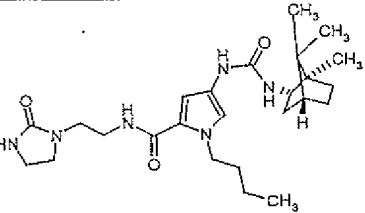
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.]
110		499,66	500	2,71 (1)	13A	38 (76)
111		452,60	453	2,98 (1)	13A	32 (71)
112		464,65	465	3,41 (1)	13A	38 (82)
113		424,54	425	3,04 (4)		23 (54)

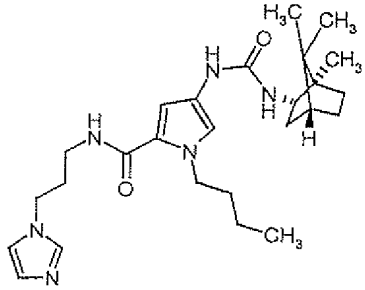
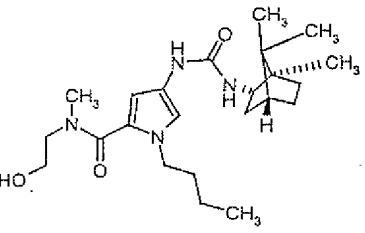
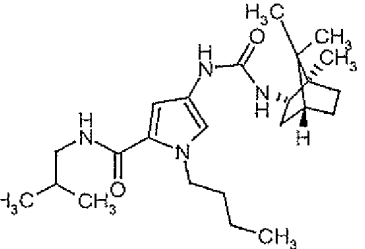
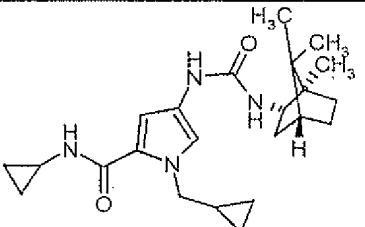
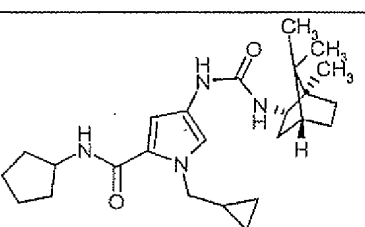
Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions-zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
114		485,63	486	2,56 (4)	5	30 (62)
115		514,67	515	3,58 (4)	5	30 (58)
116		471,60	472		5	23,2 (49)
117		464,61	465	3,43 (4)	7A	33 (71)
118		492,66	493	3,65 (4)	7A	35 (71)

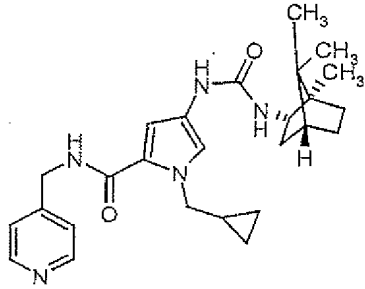
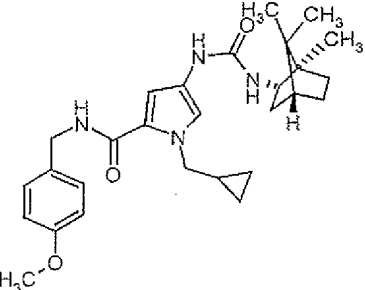
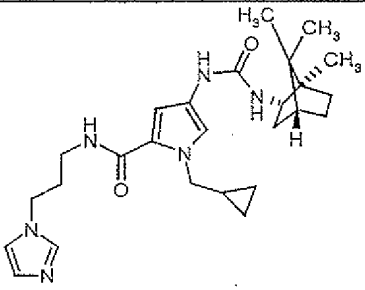
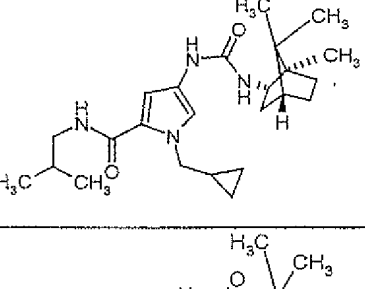
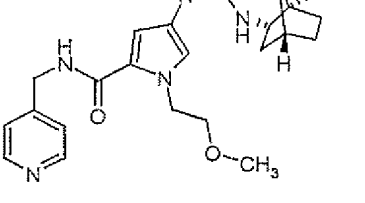


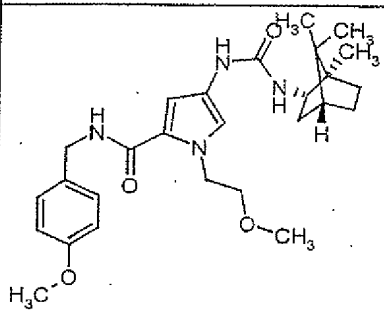
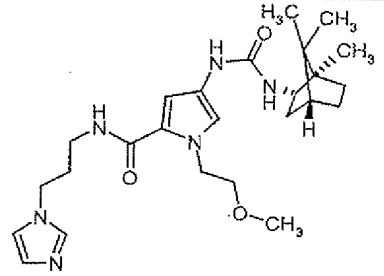
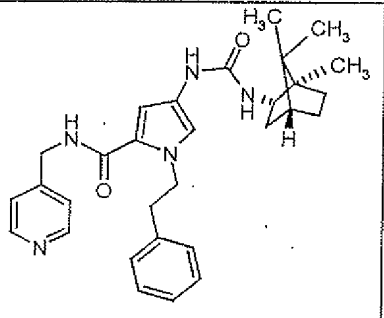
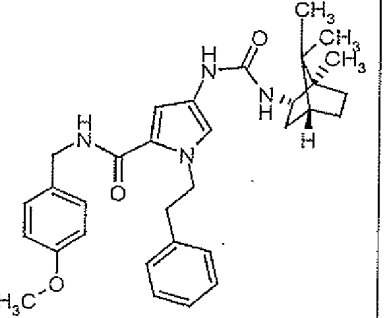
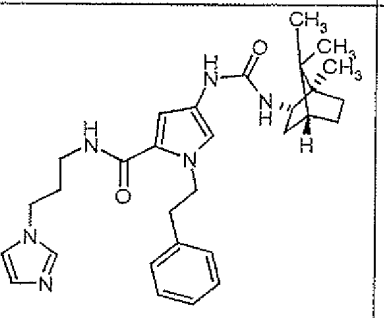
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
119		515,65	516	2,65 (4)	7A	32 (62)
120		544,69	545	3,62 (4)	7A	28 (51)
121		501,63	502		7A	20,1 (40)
122		532,69	533	2,49 (4)	7A	36 (68)

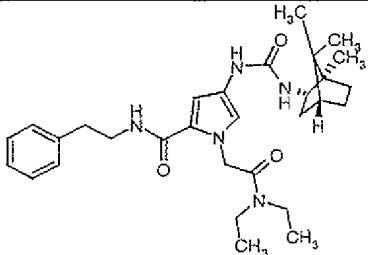
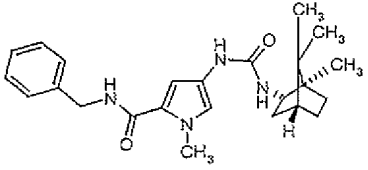
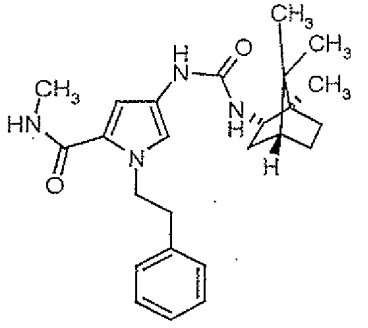
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
123		482,62	483	3,09 (4)	7A	27 (56)
124		480,65	481	3,63 (4)	7A	34 (71)
125		409,53	410	2,23 (4)	8A	20 (49)
126		438,57	439	3,21 (4)	8A	28 (64)
127		426,56	427	2,15 (4)	8A	23 (54)

Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
128		400,56	401	3,32.(4)	9A	26 (65)
129		428,62	429	3,61 (4)	9A	29 (68)
130		451,61	452	2,54 (4)	9A	25 (55)
131		480,65	481	3,59 (4)	9A	30 (62)
132		472,63	473	2,94 (4)	9A	26 (55)

Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
133		468,64	469	2,4 (4)	9A	24 (51)
134		418,58	419	2,95 (4)	9A	14 (33)
135		416,61	417	3,58 (4)	9A	16 (38)
136		398,55	399	3,2 (4)	10A	25 (63)
137		426,60	427	3,52 (4)	10A	24 (56)

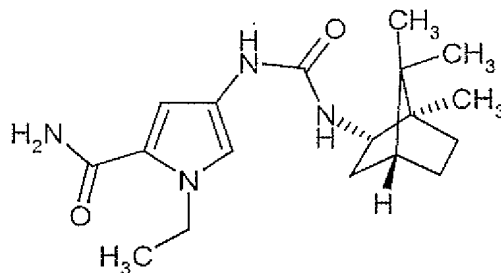
Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
138		449,60	450	2,45 (4)	10A	27 (60)
139		478,63	479	3,49 (4)	10A	30 (63)
140		466,63	467	2,33 (4)	10A	27 (58)
141		414,59	415	3,47 (4)	10A	11 (27)
142		453,58	454	2,27 (4)	12A	30 (66)

Bsp.- Nr.	Struktur	Mol- masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentions- zeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.- Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
143		482,62	483	3,26 (4)	12A	32 (66)
144		470,61	471	2,18 (4)	12A	31 (66)
145		499,66	500	2,65 (4)	13A	36 (72)
146		528,69	529	3,64 (4)	13A	38 (72)
147		516,69	517	2,47 (4)	13A	48 (93)

Bsp.-Nr.	Struktur	Mol-masse	MS (EI): (M+H) <sup>+</sup>	Retentionszeit [min] (Methode)	Edukt Bsp.-Nr.	Menge [mg] (Ausbeute [% d. Th.])
148		521,70	522	3,07 (1)	11A	37 (71)
149		408,54	409	3,7 (4)	8A	16,6 (41)
150		422,57	423	3,8 (3)	13A	25,5 (60)

**Beispiel 151**

1-Ethyl-4-[(1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)amino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid

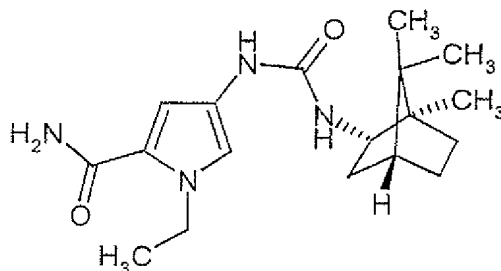


5

40.0 mg (0.13 mmol) 4-[(1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl)amino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid (Beispiel 10) werden in 1 ml DMF gelöst und mit 22.1 mg (0.20 mmol) Kalium-tert-butylat versetzt. Nach 5 min werden 10 µl (0.20 mmol) Bromethan

**Beispiel 151**

1-Ethyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid



- 5 40.0 mg (0.13 mmol) 4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid (Beispiel 10) werden in 1 ml DMF gelöst und mit 22.1 mg (0.20 mmol) Kalium-tert-butylat versetzt. Nach 5 min werden 10 µl (0.20 mmol) Bromethan zugetropft und man lässt über Nacht bei RT rühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung per RP-HPLC gereinigt. Man erhält einen Feststoff.

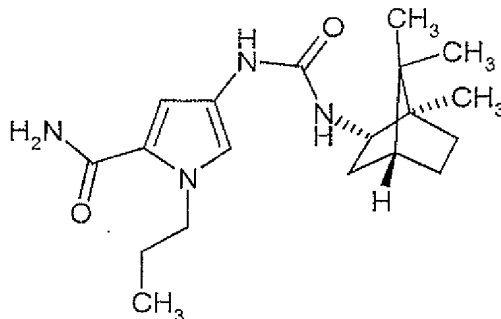
- 10 Ausbeute: 11 mg (25 % d. Th.)

LC-MS (Methode 10):  $R_t = 3.31$  min, MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 333$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.79$  (s, 1H), 7.26 (bs, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.87-3.98 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 1.54-1.77 (m, 3H), 1.09-1.33 (m, 5H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.69-0.78 (m, 1H).

**Beispiel 152**

1-Propyl-4-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-ylamino]carbonyl-amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid





Es werden 3.5 mg (0.01 mmol) 18-Krone-6 in 0.5 ml DMF gelöst und dann 40.0 mg (0.13 mmol) 4-[[{[(1R,2S,4R)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}-carbonyl]amino]-1H-pyrrol-2-carboxamid (Beispiel 10) und 17.3 mg (0.15 mmol) Kalium-tert-butylat hinzugefügt. Anschließend wird eine Lösung von 10 µl (0.16 mmol) 1-Brompropan in 0.5 ml DMF zugetropft und man lässt über Nacht bei RT rühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung per RP-HPLC gereinigt. Man erhält einen Feststoff.

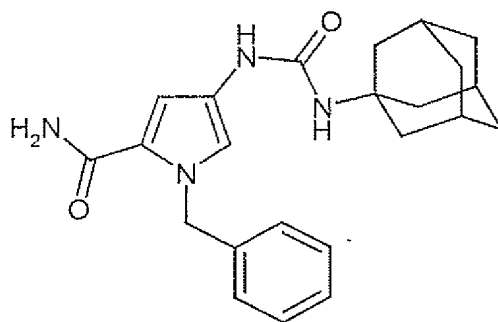
Ausbeute: 14 mg (31 % d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.75$  min, MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.83$  (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.46 (bs, 2H), 4.73 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.03-4.12 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 1.68-1.85 (m, 3H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.25-1.37 (m, 2H), 1.02-1.13 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (t, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.74 (dd, 1H).

### Beispiel 153

4-[[{(1-Adamantylamino)carbonyl]amino}-1-benzyl-1H-pyrrol-2-carboxamid



15

40 mg (0.16 mmol) 1-Benzyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxamid (Beispiel 5A) werden in 1 ml THF gelöst, mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und anschließend 10 µl (0.24 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Es wird 1h bei RT kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und mit Essigsäureethylester nach gewaschen. Das Filtrat wird mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird in 1 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 35 mg (0.20 mmol) Adamantylisocyanat lässt man 1h bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wird per RP-HPLC gereinigt. Man erhält einen Feststoff.

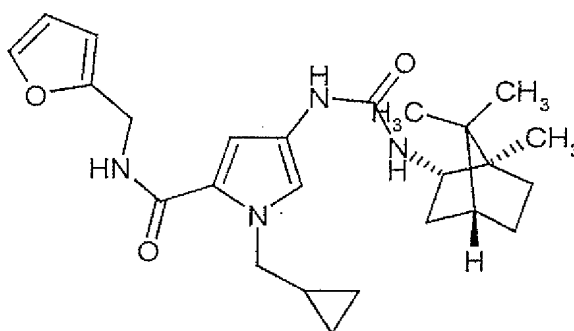
Ausbeute: 58 mg (90 % d. Th.)

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.23$  min, MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 393$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7.81$  (s, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.17-7.32 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.89 (m, 6H), 1.61 (m, 6H).

## 5 Beispiel 154

1-(Cyclopropylmethyl)-*N*-(2-furylmethyl)-4-[[{[(1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1*H*-pyrrol-2-carboxamid



50 mg (0.13 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[[{[(1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure werden in 4 ml Dimethylformamid bei RT gelöst und mit 24 mg (0.19 mmol) *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin und 98 mg (0.26 mmol) *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat versetzt. Nach 10 Minuten werden 25 mg (0.259 mmol) (2-Furylmethyl)amin zugetropft. Man rührt 16 Stunden bei RT. Die Reaktionslösung wird mit Dimethylsulfoxid verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt.

Ausbeute: 50 mg (88 % d. Th.)

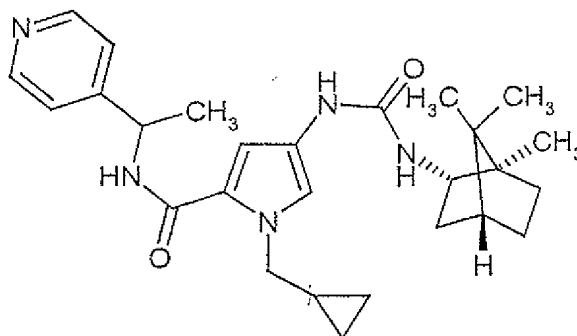
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 3.17$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 439$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 0.23$ -0.31 (m, 2H), 0.37-0.50 (m, 2H), 0.73 (s, 3H), 0.75-0.79 (m, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.08-1.33 (m, 3H), 1.53-1.75 (m, 3H), 2.15-2.29 (m, 1H), 3.79-3.98 (m, 1H), 4.09 (dd, 2H), 4.35 (d, 2H), 5.98 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.37-6.39 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.34 (t, 1H).

**Beispiel 155**

1-(Cyclopropylmethyl)-*N*-(1-pyridin-4-ylethyl)-4-[(1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)amino]carbonylamino]-1*H*-pyrrol-2-carboxamid



- 5 50 mg (0.13 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)amino]carbonylamino]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure werden in 4 ml Dimethylformamid bei RT gelöst und mit 24 mg (0.19 mmol) *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin und 98 mg (0.26 mmol) *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat versetzt. Nach 10 Minuten werden 32 mg (0.26 mmol) (1-Pyridin-4-ylethyl)amin zugetropft. Man rührt 16 Stunden bei
- 10 RT. Die Reaktionslösung wird mit Dimethylsulfoxid verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (61 % d. Th.)

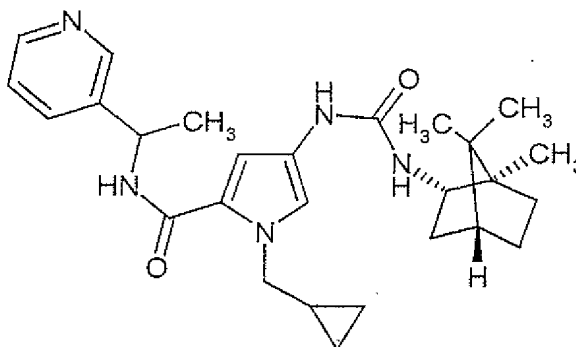
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.38$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 464$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.20-0.26 (m, 2H), 0.32-0.43 (m, 2H), 0.73 (s, 3H), 0.76-0.83 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.98-1.32 (m, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.56-1.79 (m, 3H), 2.16-2.29 (m, 1H), 3.79-4.19 (m, 3H), 5.15-5.26 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 6.87 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.09 (bs, 1H), 8.85 (d, 1H).

**Beispiel 156**

1-(Cyclopropylmethyl)-*N*-(1-pyridin-3-ylethyl)-4-[( $\{[(1R,2S,4R)$ -1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1*H*-pyrrol-2-carboxamid



- 5 50 mg (0.13 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[( $\{[(1R,2S,4R)$ -1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure werden in 4 ml Dimethylformamid bei RT gelöst und mit 24 mg (0.19 mmol) *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin und 98 mg (0.26 mmol) *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat versetzt. Nach 10 Minuten werden 32 mg (0.26 mmol) (1-Pyridin-3-ylethyl)amin zugetropft. Man rührt 16 Stunden bei
- 10 RT. Die Reaktionslösung wird mit Dimethylsulfoxid verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt.

Ausbeute: 57 mg (95 % d. Th.)

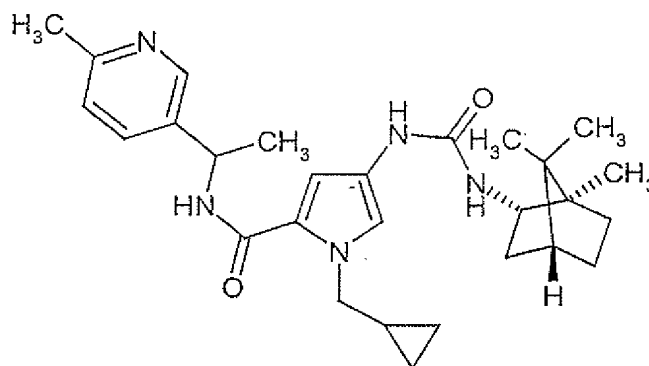
LC-MS (Methode 1):  $R_t$  = 2.48 min

MS (ESIpos):  $m/z$  = 464 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0.12-0.26 (m, 2H), 0.32-0.43 (m, 2H), 0.73 (s, 3H), 0.76-0.81 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.02-1.39 (m, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.56-1.74 (m, 3H), 2.16-2.29 (m, 1H), 3.88-4.12 (m, 3H), 5.15-5.28 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.00-8.09 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.80 (d, 1H) 8.90 (d, 1H).

**Beispiel 157**

1-(Cyclopropylmethyl)-*N*-[1-(6-methylpyridin-3-yl)ethyl]-4-[(1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1*H*-pyrrol-2-carboxamid



- 5 50 mg (0.13 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[(1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl)amino]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure werden in 4 ml Dimethylformamid bei RT gelöst und mit 24 mg (0.19 mmol) *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin und 98 mg (0.26 mmol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat versetzt. Nach 10 Minuten werden 35 mg (0.26 mmol) 1-(6-Methylpyridin-3-yl)ethyl]amin zugetropft. Man rührt 16
- 10 Stunden bei RT. Die Reaktionslösung wird mit Dimethylsulfoxid verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt.

Ausbeute: 6 mg (10 % d. Th.)

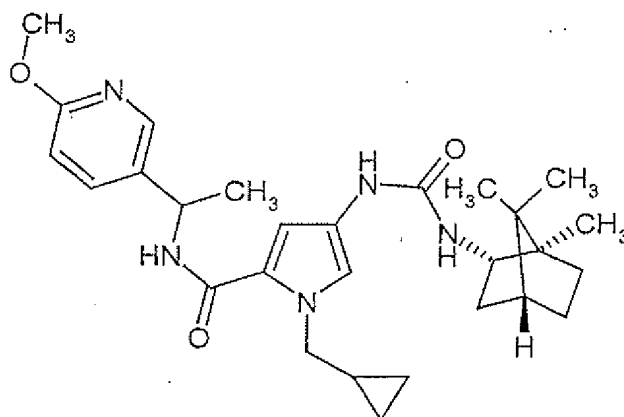
LC-MS (Methode 10):  $R_t = 3.04$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 478$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta =$  0.12-0.27 (m, 2H), 0.33-0.42 (m, 2H), 0.73 (s, 3H), 0.76-0.83 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.01-1.35 (m, 3H), 1.46-1.78 (m, 6H), 2.14-2.29 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.89-4.11 (m, 3H), 5.13-5.27 (m, 1H), 6.16 (bs, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 1H), 8.39-8.48 (m, 2H).

**Beispiel 158**

1-(Cyclopropylmethyl)-*N*-[1-(6-methoxypyridin-3-yl)ethyl]-4-[[{[(1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1*H*-pyrrol-2-carboxamid



- 5 50 mg (0.13 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-4-[[{[(1*R*,2*S*,4*R*)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]amino}carbonyl]amino]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure werden in 4 ml Dimethylformamid bei RT gelöst und mit 24 mg (0.19 mmol) *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin und 98 mg (0.26 mmol) *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat versetzt. Nach 10 Minuten werden 32 mg (0.26 mmol) [1-(6-Methoxypyridin-3-yl)ethyl]amin zugetropft. Man rührt
- 10 16 Stunden bei RT. Die Reaktionslösung wird mit Dimethylsulfoxid verdünnt und mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt.

Ausbeute: 63 mg (99 % d. Th.)

LC-MS (Methode 4):  $R_t = 3.42$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 494$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 0.21$ - $0.43$  (m, 4H),  $0.73$  (s, 3H),  $0.75$ - $0.81$  (m, 1H),  $0.84$  (s, 3H),  $0.90$  (s, 3H),  $1.02$ - $1.39$  (m, 3H),  $1.43$  (d, 3H),  $1.56$ - $1.76$  (m, 3H),  $2.09$ - $2.29$  (m, 1H),  $3.80$ - $4.11$  (m, 3H),  $3.83$  (s, 3H),  $4.95$ - $5.16$  (m, 1H),  $6.15$  (bs, 1H),  $6.69$  (d, 1H),  $6.83$  (d, 1H),  $6.96$  (d, 1H),  $7.76$  (dd, 2H),  $7.95$  (bs, 1H),  $8.14$  (d, 1H),  $8.27$  (d, 1H).

**B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

**Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests**

- 5 Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von  $1 \times 10^4$  Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.
- 20 Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC<sub>50</sub> (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC<sub>50</sub> (HCMV) = Substanzkonzentration in µM, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

- 25 SI (Selektivitätsindex) = CC<sub>50</sub> (NHDF) / EC<sub>50</sub> (HCMV).

Repräsentative *in-vitro*-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	NHDF CC <sub>50</sub> [μM]	HCMV EC <sub>50</sub> [nM]	SI HCMV
3	25	60	417
4	12	86	139
6	125	80	1389
7	35	40	875
24	25	5.8	6552
60	50	7	7143
73	38	1.9	20000
98	50	4	6025
99	50	5.8	8621
131	50	1.9	26316
133	25	1.9	13158

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

#### 5 HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell

##### Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

##### Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-



Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben).

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Pease & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439; P.M. Kraemer et al., Cancer Research 1983, (43): 4822-4827) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1 x 10<sup>6</sup> virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Optional werden nach 12-13 Stunden auf die infizierten Schwämme 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in 25 µl PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT aufgebracht und 1 Stunde inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder einem Gemisch aus Azepromazin-Xylazin und Ketamin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8.00 Uhr und 17.00 Uhr), oder einmal täglich (14.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 3 oder 10 oder 30 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5 %igen Tylosesuspension optional mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder nach Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben). Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

30 C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:****Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ),  
10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesi-  
5 umstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**Herstellung:**

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs  
in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min.  
10 gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette  
siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan  
15 gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

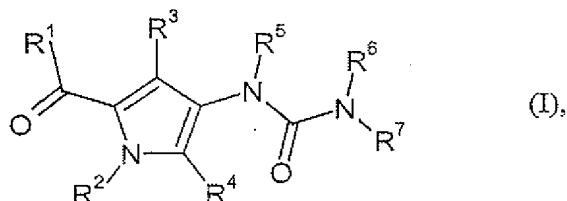
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Sus-  
pension.

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter  
20 Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca.  
6 h gerührt.

Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



in welcher

5  $R^1$  für  $-OR^8$  oder  $-NR^9R^{10}$  steht,

$R^2$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Aryl steht,

wobei  $R^2$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonyloxy, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl, Phenoxy und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

15 worin  $R^{2-1}$  gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

20 wobei  $R^2$  gleich Aryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{2-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

25  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen,

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen,

R<sup>7</sup> für 3- bis 12-gliedriges Carbocyclyl steht,

wobei das Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

5 R<sup>8</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

wobei R<sup>8</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>8-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

10

worin R<sup>8-1</sup> gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-carbonyl,

15

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

wobei R<sup>9</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R<sup>9-1</sup> ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

20

worin R<sup>9-1</sup> gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl,

25

und

$R^{10}$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei  $R^{10}$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{10-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl und 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

worin  $R^{10-1}$  gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,

wobei  $R^{10}$  gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{10-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,

oder

$R^9$  und  $R^{10}$  bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann,

wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  für  $-OR^8$  oder  $-NR^9R^{10}$  steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

wobei R<sup>2</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R<sup>2-1</sup> ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, Phenoxy und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

worin R<sup>2-1</sup> gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl und Phenyl,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>7</sup> für 6- bis 8-gliedriges Carbocyclyl steht,

wobei R<sup>7</sup> gleich Carbocyclyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>8</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

wobei R<sup>8</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>8-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarboxylamino, Pyridyl, 1,2,4-Triazol-1-yl und Pyrazol-1-yl,

R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

wobei R<sup>9</sup> gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten R<sup>9-1</sup> ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy und Amino,

und

R<sup>10</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl steht,

wobei  $R^{10}$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{10-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl,

5 worin  $R^{10-1}$  gleich Cycloalkyl, Heterocyclyl, Phenyl oder Heteroaryl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonyl, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Aminocarbonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,

oder

$R^9$  und  $R^{10}$  bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

15 3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  für  $-OR^8$  oder  $-NR^9R^{10}$  steht,

$R^2$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

wobei  $R^2$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{2-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxy, Diethylaminocarbonyl, 20 Cyclopropyl, Phenyl, Phenoxy und Pyridyl,

worin  $R^{2-1}$  gleich Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy und Methyloxycarbonyl,

25  $R^3$  und  $R^4$  für Wasserstoff stehen,

$R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen,

$R^7$  für Bicyclo[2.2.1]heptyl steht,

wobei Bicyclo[2.2.1]heptyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Methyl-Gruppen,

$R^8$  für  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl steht,

wobei  $R^8$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{8-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Dimethylamino, Aminocarbonyl, Methylcarbonylamino, Pyridyl, 1,2,4-Triazol-1-yl und Pyrazol-1-yl,

$R^9$  für Wasserstoff steht,

und

$R^{10}$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclopentyl steht,

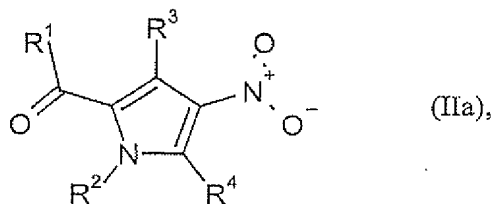
wobei  $R^{10}$  gleich Alkyl substituiert sein kann mit 0 oder 1 Substituenten  $R^{10-1}$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy, Dimethylamino, Phenyl, Pyridyl und Imidazol-1-yl,

worin  $R^{10-1}$  gleich Phenyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten Methoxy.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

nach Verfahren [A]

eine Verbindung der Formel



in welcher

$R^1$  für  $-OR^8$  steht,

$R^8$  für das für  $R^8$  in Formel (I) angegebene, gegebenenfalls substituiertes Alkyl steht, und



$R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit einer Verbindung der Formel

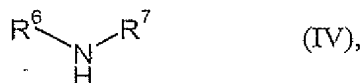


5 in welcher

$R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und

$X^1$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht

und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit einer Verbindung der Formel

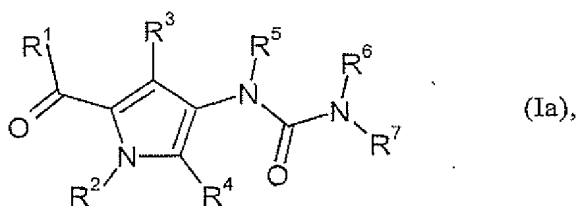


10

in welcher

$R^6$  und  $R^7$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

zu einer Verbindung der Formel



15

in welcher

$R^1$  für  $-OR^8$  steht,

$R^8$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (IIa) hat, und

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

20

oder

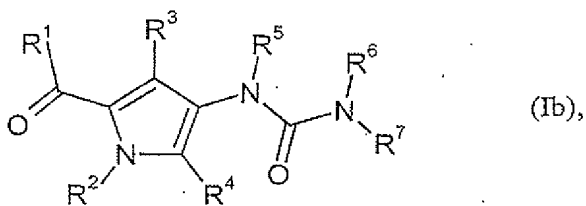
nach Verfahren [B]

eine Verbindung der Formel (Ia)

in welcher

$R^8$  für Methyl oder Ethyl steht,

5 in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel



in welcher

$R^1$  für  $-OR^8$  steht,

$R^8$  für Wasserstoff steht, und

10  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  und  $R^7$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

oder

nach Verfahren [C]

eine Verbindung der Formel (Ib) mit einer Verbindung der Formel

15  $R^1-H$  (V),

in welcher

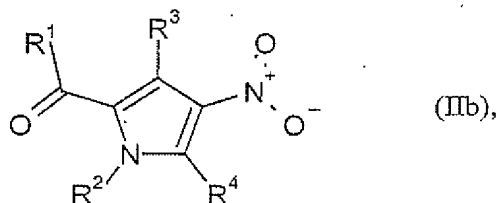
$R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird,

20 oder

nach Verfahren [D]

eine Verbindung der Formel



in welcher

5  $R^1$  für  $-NR^9R^{10}$  steht, und

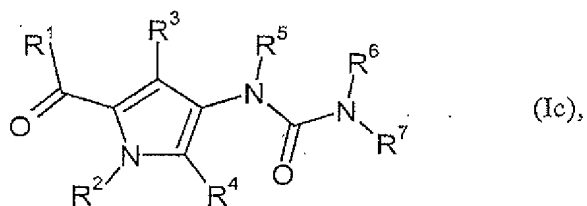
$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in der ersten Stufe mit einem Reduktionsmittel,

in der zweiten Stufe gegebenenfalls mit einer Verbindung der Formel (III)

10 und in der dritten Stufe in Gegenwart eines Kohlensäurederivates mit einer Verbindung der Formel (IV)

zu einer Verbindung der Formel



in welcher

$R^1$  für  $-NR^9R^{10}$  steht, und

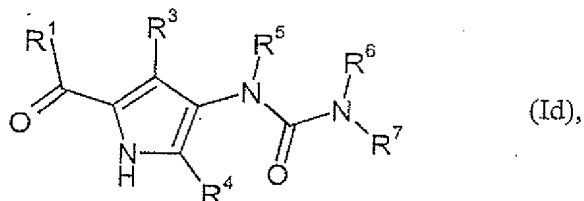
15  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

oder

nach Verfahren [E]

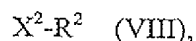
eine Verbindung der Formel



in welcher

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

5 mit einer Verbindung der Formel



in welcher

$R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und

$X^2$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

10 zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.

9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.

10. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 6, 7 oder 8.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/13278

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/34 A61K31/40 A61K31/402 A61K31/4025 C07D401/06  
C07D401/12 C07D403/06 C07D403/12 C07D405/12 C07D413/06  
C07D405/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 23091 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application page 61 -page 78; claims 1-3 page 82 -page 83; claims 6,11 ---	1,4-10
A	WO 98 52558 A (CHEN JINSHAN ;PAULSEN HOLGER (DE); RANGES GERALD (US); RENICK JOEL) 26 November 1998 (1998-11-26) page 78; claim 1 page 7, line 7 -page 8, line 4 --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2004

Date of mailing of the international search report

19/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13278

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	MARCOTTE, FELIX-ANTOINE ET AL: "Diversity-oriented synthesis of functionalized pyrrolo[3,2-d]pyrimidines with variation of the pyrimidine ring Nitrogen Substituents" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 68, no. 18, 5 September 2003 (2003-09-05), pages 6984-6987, XP002275897 Seite 6985; Scheme 1, die Verbindung 9; und Seite 6986; Tabelle 1, Eintrag 9f -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13278

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9923091	A	14-05-1999	AU 1367599 A	24-05-1999
			CA 2308428 A1	14-05-1999
			EP 1028953 A1	23-08-2000
			JP 2001521934 T	13-11-2001
			WO 9923091 A1	14-05-1999
			US 6080763 A	27-06-2000
			US 6228881 B1	08-05-2001
			US 2001039290 A1	08-11-2001
WO 9852558	A	26-11-1998	AU 7585498 A	11-12-1998
			CA 2290520 A1	26-11-1998
			DE 1019040 T1	08-02-2001
			EP 1019040 A1	19-07-2000
			ES 2151467 T1	01-01-2001
			JP 2001526687 T	18-12-2001
			WO 9852558 A1	26-11-1998



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13278

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D207/34 A61K31/40 A61K31/402 A61K31/4025 C07D401/06  
C07D401/12 C07D403/06 C07D403/12 C07D405/12 C07D413/06  
C07D405/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 23091 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 14. Mai 1999 (1999-05-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 61 -Seite 78; Ansprüche 1-3 Seite 82 -Seite 83; Ansprüche 6,11	1,4-10
A	WO 98 52558 A (CHEN JINSHAN ;PAULSEN HOLGER (DE); RANGES GERALD (US); RENICK JOEL) 26. November 1998 (1998-11-26) Seite 78; Anspruch 1 Seite 7, Zeile 7 -Seite 8, Zeile 4 -/-	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. April 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/04/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13278

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P,X	<p>MARCOTTE, FELIX-ANTOINE ET AL:  "Diversity-oriented synthesis of  functionalized pyrrolo[3,2-d]pyrimidines  with variation of the pyrimidine ring  Nitrogen Substituents"  JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,  Bd. 68, Nr. 18,  5. September 2003 (2003-09-05), Seiten  6984-6987, XP002275897  Seite 6985; Scheme 1, die Verbindung 9;  und Seite 6986; Tabelle 1, Eintrag 9f  -----</p>	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/13278

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13278

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9923091	A	14-05-1999	AU	1367599 A	24-05-1999
			CA	2308428 A1	14-05-1999
			EP	1028953 A1	23-08-2000
			JP	2001521934 T	13-11-2001
			WO	9923091 A1	14-05-1999
			US	6080763 A	27-06-2000
			US	6228881 B1	08-05-2001
			US	2001039290 A1	08-11-2001
WO 9852558	A	26-11-1998	AU	7585498 A	11-12-1998
			CA	2290520 A1	26-11-1998
			DE	1019040 T1	08-02-2001
			EP	1019040 A1	19-07-2000
			ES	2151467 T1	01-01-2001
			JP	2001526687 T	18-12-2001
			WO	9852558 A1	26-11-1998